

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**  
**FACULTAD DE VETERINARIA DE LUGO**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS**

**ANESTESIA EPIDURAL EN LOS BOVINOS MEDIANTE  
AGONISTAS ALFA DOS ADRENÉRGICOS Y  
OPIÁCEOS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO  
DE DOCTOR EN VETERINARIA POR LA  
LICENCIADA DÑA EVA CASTIÑEIRAS PÉREZ**





UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias  
Facultad de Veterinaria  
Campus Universitario, s/n  
27002 Lugo (España)

**Antonio González Cantalapiedra**, Profesor titular de Patología Quirúrgica y Cirugía, del Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela

**INFORMA:**

Que el trabajo de investigación presentado por la Licenciada en Veterinaria Dña. Eva Castiñeiras Pérez, titulado “Anestesia epidural en el bovino mediante agonistas alfa dos adrenérgicos y opiáceos”, se ha realizado bajo mi dirección en la Unidad Patología Quirúrgica y Cirugía del Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela, y considero que cumple los requisitos para optar al grado de Doctor.

En Lugo Octubre de 2007

Antonio González Cantalapiedra



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

*Agradecimientos*



## AGRADECIMIENTOS

*Después de tantos años de fatigas para poder finalizar este trabajo me gustaría acordarme y dar las gracias ...*

*Al Profesor José Luís Pereira Espinel, con quien di mis primeros pasos en este mundillo de la cirugía y con quien me habría gustado disfrutar de este momento.*

*A Antonio, director de esta tesis, por su paciencia y comprensión, por su cariño y amistad.*

*A José Manuel, sin cuya ayuda este trabajo no habría sido posible.*

*A mis compañeros del Rof Codina, especialmente a Oskitar, Natalia, Mariano, Cris y Yoly con quienes compartí buenos y malos momentos durante mis años de residente.*

*A todo el personal del Rof Codina, que me ayudó siempre que fue preciso.*

*A Graciela, Ana e Inma, amigas y compañeras de fatigas en la Clínica Veterinaria Recatelo.*

*A mis amigos (Isa, Blanca, María, Luz, Patri, Víctor, Beti, Rosa, Yolí, Germán, Daní, Mar, Luz, Eva, Merche, Quique, Rubén y mil más no menos importantes), por ser como soís,*

*por todos los años juntos y los que nos quedan, por las risas, por los llantos, por aguantarme, por apoyarme, por todo lo que hemos vivido.*

*A mi familia, en especial a mis padres y a mi hermana, a quienes se lo debo todo.*

*A Marcos, porque este trabajo es tan tuyo como mío. Por quererme y ayudarme en este largo camino, que nunca hice sola.*



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *Abreviaturas*



## ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	Hormona adrenocorticotropa
<b>ADH</b>	Hormona antidiurética
<b>ADME</b>	Asta dorsal de la médula espinal
<b>AMPc</b>	Monofosfato adenosina cíclico
<b>C</b>	Región cervical
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Ión calcio
<b>CAM</b>	Concentración alveolar mínima
<b>CGRP</b>	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cm/mV</b>	Centímetro por milivoltio
<b>Co</b>	Región coxígea
<b>EB</b>	Exceso de bases
<b>ECG</b>	Electrocardiografía
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FDA</b>	Administración de comida y fármacos
<b>FR</b>	Frecuencia respiratoria
<b>FSH</b>	Hormona folículo estimulante
<b>GABA</b>	Ácido gammaaminobutírico
<b>GH</b>	Hormona del crecimiento
<b>GnRH</b>	Hormona liberadora de gonadotropina
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Ión bicarbonato
<b>K<sup>+</sup></b>	Ión potasio
<b>kg</b>	Kilogramo
<b>L</b>	Región lumbar
<b>LH</b>	Hormona luteinizante

<b>mEq/l</b>	Miliequivalentes por litro
<b>mg/kg</b>	Miligramos por kilogramo
<b>ml</b>	Mililitros
<b>mm/s</b>	Milímetros por segundo
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>mV</b>	Milivoltios
<b>Na<sup>+</sup></b>	Ión sodio
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de dióxido de carbono
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>S</b>	Región sacra
<b>SNA</b>	Sistema nervioso autónomo
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SNP</b>	Sistema nervioso parasimpático
<b>SNS</b>	Sistema nervioso simpático
<b>T</b>	Región torácica
<b>T<sup>a</sup></b>	Temperatura
<b>µg/kg</b>	Microgramos por kilogramo
<b>µ</b>	Receptor opioide mu
<b>κ</b>	Receptor opioide kappa
<b>σ</b>	Receptor opioide sigma
<b>δ</b>	Receptor opioide delta

*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

*Índices*



# I. ÍNDICE

1. Introducción .....	3
2. Objetivos .....	9
3. Revisión Bibliográfica .....	13
3.I. Recuerdo Anatómico .....	13
3.I.1. Columna vertebral y médula espinal .....	13
3.I.2. Vascularización de la médula espinal .....	18
3.I.2.1. Arterias .....	18
3.I.2.2. Venas .....	19
3.II. El Dolor: Transmisión Y Modulación. El Sistema Nervioso Autónomo .....	21
3.II.1. Vías del dolor .....	22
3.II.1.1. Nociceptores periféricos .....	23
3.II.1.2. Nervios periféricos .....	24
3.II.1.3. Asta dorsal de la médula espinal .....	24
3.II.1.3.a. Mediadores químicos en el ADME .....	24
3.II.1.4. Vías ascendentes de la transmisión nociceptiva y sistemas supraespinales .....	25
3.II.2. Integración de la información nociceptiva en la médula espinal .....	25
3.II.3. Sistema opioide endógeno .....	27
3.II.3.1. Transmisores opioides .....	27
3.II.3.2. Receptores opioides .....	28
3.II.4. Sistema nervioso autónomo .....	30
3.II.4.1. Organización del sistema nervioso autónomo .....	30
3.II.4.1.a. Anatomía del sistema nervioso simpático .....	31
3.II.4.1.b. Anatomía del sistema nervioso parasimpático .....	32
3.II.4.2. Características básicas del funcionamiento del sistema nervioso autónomo .....	34
3.II.4.2.a. Receptores de la acetilcolina .....	35
3.II.4.2.b. Receptores adrenérgicos .....	36
3.III. Anestesia Local Y Regional En El Ganado Vacuno .....	39
3.III.1. Anestesia local y regional para una laparotomía en el bovino con el animal de pie .....	41

3.III.1.1. Anestesia por infiltración .....	41
3.III.1.1.a. Infiltración anestésica lineal .....	41
3.III.1.1.b. Infiltración anestésica en L invertida .....	42
3.III.1.2. Anestesia paravertebral proximal .....	42
3.III.1.3. Anestesia paravertebral distal .....	43
3.III.1.4. Infiltración epidural dorsolumbar segmentaria .....	44
3.III.1.5. Anestesia subaracnoidea toracolumbar segmentaria .....	45
3.III.1.6. Anestesia para procedimientos obstétricos y alivio del tenesmo rectal .....	46
3.III.1.6.a. Insensibilización del nervio pudendo interno .....	46
3.III.2. Anestesia epidural .....	47
3.III.2.1. Anestesia epidural caudal .....	47
3.III.2.1.a. Aplicación de la anestesia epidural caudal .....	48
3.III.2.1.b. Indicaciones de la anestesia epidural caudal .....	50
3.III.2.1.c. Modo de aplicación de la anestesia epidural caudal .....	50
3.III.2.1.d. Ventajas e inconvenientes de la anestesia epidural caudal .....	51
3.III.3. Reparto de las soluciones inyectadas por vía epidural .....	51
3.III.4. Volumen a administrar en el espacio epidural .....	54
3.IV. Anestésicos Locales .....	55
3.IV.1. Historia de los anestésicos locales .....	55
3.IV.2. Fisiología básica de la transmisión nerviosa .....	55
3.IV.3. Estructura química y propiedades físicas .....	56
3.IV.4. Mecanismo de acción de los anestésicos locales .....	58
3.IV.4.1. Combinación con fármacos vasoconstrictores .....	59
3.IV.5. Farmacocinética de los anestésicos locales .....	60
3.IV.6. Efectos adversos de los anestésicos locales .....	61
3.IV.6.1. Efectos a nivel local .....	61
3.IV.6.2. Efectos sistémicos .....	61
3.IV.6.2.a. Efectos sobre el sistema nervioso central .....	62
3.IV.6.2.b. Efectos sobre el sistema cardiovascular .....	62
3.IV.6.2.c. Efectos hematológicos .....	63
3.IV.7. Uso de los anestésicos locales por vía epidural .....	63
3.IV.7.1. Clorhidrato de lidocaína .....	63
3.IV.7.2. Otros anestésicos locales .....	65
3.IV.7.2.a. Clorhidrato de mepivacaína .....	65
3.IV.7.2.b. Clorhidrato de bupivacaína .....	65
3.IV.7.2.c. Clorhidrato de ropivacaína .....	65
3.IV.7.2.d. Clorhidrato de prilocaína .....	65
3.IV.7.2.e. Clorhidrato de procaína .....	65
3.IV.7.2.f. Clorhidrato de tetracaína .....	66
3.V. Agonistas Alfa 2 Adrenérgicos .....	67
3.V.1. Historia de los agonistas alfa 2 adrenérgicos .....	67
3.V.2. Receptores adrenérgicos y mecanismo de acción .....	68
3.V.3. Farmacocinética de los agonistas alfa 2 .....	69



3.V.4. Acciones farmacológicas de los agonistas alfa 2.....	69
3.V.4.1. Efectos sobre el sistema nervioso central .....	69
3.V.4.2. Efectos sobre el sistema cardiovascular.....	70
3.V.4.3. Efectos a nivel respiratorio .....	71
3.V.4.4. Efectos a nivel digestivo.....	71
3.V.4.5. Otros efectos de los agonistas alfa 2 .....	71
3.V.4.5.a. A nivel endocrino.....	71
3.V.4.5.b. Hipotermia .....	72
3.V.4.5.c. Otros efectos .....	72
3.V.5. Uso de los agonistas alfa 2 por vía epidural.....	72
3.V.5.1. Fármacos agonistas alfa 2 usados por vía epidural .....	75
3.V.5.1.a. Xilacina .....	75
3.V.5.1.b. Medetomidina .....	77
3.V.5.1.c. Detomidina .....	78
3.V.5.1.d. Romifidina.....	79
3.V.6. Antagonistas alfa 2 adrenérgicos .....	82
3.VI. Fármacos Opioides.....	83
3.VI.1. Historia de los opioides .....	83
3.VI.2. Clasificación y potencia de los opioides .....	84
3.VI.3. Receptores opioides y mecanismo de acción.....	86
3.VI.4. Farmacocinética de los opioides .....	87
3.VI.5. Acciones farmacológicas de los opioides.....	87
3.VI.5.1. Efectos sobre el sistema nervioso central.....	87
3.VI.5.2. Efectos sobre el sistema cardiovascular .....	88
3.VI.5.3. Efectos a nivel respiratorio.....	88
3.VI.5.4. Efectos gastrointestinales y genitourinarios .....	89
3.VI.5.5. Otros efectos .....	89
3.VI.5.6. Tolerancia y dependencia .....	90
3.VI.6. Uso de los opioides por vía epidural .....	90
3.VI.6.1. Morfina .....	93
3.VI.6.2. Fentanilo .....	95
3.VI.6.3. Oximorfona .....	96
3.VI.6.4. Butorfanol.....	97
3.VI.6.5. Buprenorfina.....	97
3.VI.7. Antagonistas opioides.....	97
3.VI.7.1. Naloxona .....	97
3.VII. Monitorización Del Paciente Durante La Anestesia.....	99
3.VII.1. Monitorización cardiovascular .....	99
3.VII.1.1. Frecuencia cardíaca .....	99
3.VII.1.2. Electrocardiografía .....	100
3.VII.1.3. Perfusión sistémica .....	101
3.VII.1.4. Presión arterial .....	101
3.VII.1.5. Presión venosa central .....	103
3.VII.1.6. Gasto cardíaco.....	103
3.VII.2. Monitorización respiratoria.....	103
3.VII.2.1. Signos físicos.....	103

3.VII.2.2. Gases sanguíneos y equilibrio ácido-base .....	104
3.VII.2.2.a. pH .....	105
3.VII.2.2.b. Presión arterial de dióxido de carbono .....	105
3.VII.2.2.c. Bicarbonato .....	105
3.VII.2.2.d. Presión arterial de oxígeno .....	105
3.VII.2.2.e. Exceso y déficit de bases .....	106
3.VII.2.3. Capnometría .....	106
3.VII.2.4. Pulsioximetría .....	107
3.VII.3. Movimientos ruminales .....	107
3.VII.4. Temperatura corporal .....	108
<b>4. Material Y Métodos .....</b>	<b>111</b>
4.I. Material .....	111
4.I.2. Equipamiento e instrumental .....	112
4.I.2.1. Fármacos anestésicos .....	112
4.I.2.2. Monitorización .....	112
4.I.2.3. Material auxiliar .....	113
4.II. Métodos .....	113
4.II.1. Determinación del volumen y dosis a aplicar por vía epidural .....	113
4.II.2. Administración epidural de la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina .....	115
4.II.2.1. Cateterización de la arteria auricular .....	115
4.II.2.2. Administración de la mezcla por vía epidural .....	115
4.II.2.2.a. Monitorización .....	115
4.II.2.2.b. Aplicación epidural de la mezcla anestésica .....	117
4.II.2.2.c. Registro de los parámetros cardiorrespiratorios y sensibilidad dolorosa .....	117
4.II.3. Administración epidural de la mezcla de lidocaína, morfina y romifidina .....	118
4.II.3.1. Cateterización de la arteria auricular .....	118
4.II.3.2. Administración de la mezcla por vía epidural .....	118
4.II.3.2.a. Monitorización .....	118
4.II.3.2.b. Aplicación epidural de la mezcla anestésica .....	119
4.II.3.2.c. Registro de los parámetros cardiorrespiratorios y sensibilidad dolorosa .....	119
4.II.4. Método estadístico .....	120
<b>5. Resultados .....</b>	<b>123</b>
5.1. Frecuencia Cardíaca .....	124
5.2. Presión Arterial Sistólica .....	125
5.3. Presión Arterial Diastólica .....	126
5.4. Presión Arterial Media .....	127
5.5. Frecuencia Respiratoria .....	128
5.6. Presión Arterial De Oxígeno .....	129
5.7. Presión Arterial De Dióxido De Carbono .....	130
5.8. Saturación De Oxígeno En Sangre .....	131
5.9. Bicarbonato En Sangre .....	131

5.10. pH En Sangre .....	132
5.11. Exceso De Bases .....	133
5.12. Temperatura Rectal.....	134
5.13. Monitorización Ruminal.....	135
5.14. Sensibilidad Dolorosa .....	135
5.15. Desarrollo Y Recuperación De La Anestesia .....	136
5.16. Alteraciones Electrocardiográficas.....	136
6. <b>Discusión</b> .....	159
6.1. Volumen De Solución A Administrar En El Espacio Epidural En El Ganado Bovino .....	159
6.2. Fármacos Y Dosis A Administrar Por Vía Epidural Para Alcanzar Una Analgesia Efectiva A Nivel De La Fosa Paralumbar.....	162
6.3. Analgesia De La Fosa Paralumbar.....	167
6.4. Efectos Cardiovasculares .....	170
6.5. Alteraciones Respiratorias.....	173
6.6. Efectos Sobre Otros Sistemas Orgánicos.....	175
7. <b>Conclusiones</b> .....	181
8. <b>Resumen</b> .....	185
9. <b>Summary</b> .....	189
10. <b>Bibliografía</b> .....	193



## II. RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1: Compuestos opioides y receptores sobre los que actúan.....	85
Tabla 2: Evolución de la FC en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural.....	124
Tabla 3: Evolución de la FC en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	125
Tabla 4: Evolución de la PAS en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural.....	125
Tabla 5: Evolución de la PAS en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	126
Tabla 6: Evolución de la PAD en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural.....	126
Tabla 7: Evolución de la PAD en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	127
Tabla 8: Evolución de la PAM en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural.....	127
Tabla 9: Evolución de la PAM en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	128
Tabla 10: Evolución de la FR en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural.....	128
Tabla 11: Evolución de la FR en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	129
Tabla 12 : Evolución de la PaO <sub>2</sub> en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	129
Tabla 13: Evolución de la PaO <sub>2</sub> en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural.....	129
Tabla 14: Evolución de la PaCO <sub>2</sub> en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	130

Tabla 15: Evolución de la $\text{PaCO}_2$ en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ....	130
Tabla 16: Evolución de la saturación de oxígeno en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	131
Tabla 17: Evolución de la saturación de oxígeno en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ....	131
Tabla 18: Evolución de los niveles de $\text{HCO}_3^-$ en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. .	132
Tabla 19: Evolución de los niveles de $\text{HCO}_3^-$ en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ..	132
Tabla 20: Evolución del pH sanguíneo en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	133
Tabla 21: Evolución del pH sanguíneo en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ....	133
Tabla 22: Exceso de bases registrado en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	133
Tabla 23: Exceso de bases registrado en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ....	134
Tabla 24: Evolución de la $T^a$ en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural. ....	134
Tabla 25: Evolución de la $T^a$ en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural. ....	135
Tabla 26: Sensibilidad dolorosa para la mezcla epidural de lidocaína, morfina y detomidina en el ganado vacuno. ....	139
Tabla 27: Sensibilidad dolorosa para la mezcla epidural de lidocaína, morfina y romifidina en el ganado vacuno. ....	139

### III. RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1: Corte transversal de la médula espinal.....	15
Figura 2: Corte longitudinal del canal vertebral y su contenido .....	17
Figura 3: Esquema del sistema nervioso simpático. ....	31
Figura 4: Esquema del sistema nervioso parasimpático.....	33
Figura 5: Anestesia por infiltración para laparotomía en el ganado vacuno .....	42
Figura 6: Anestesia paravertebral proximal .....	43
Figura 7: Anestesia paravertebral distal .....	44
Figura 8: Anestesia epidural dorsolumbar segmentaria.....	44
Figura 9: Anestesia subaracnoidea toracolumbar segmentaria.....	45
Figura 10: Infiltración del nervio pudendo interno .....	46
Figura 11: Localización del primer espacio intercoxígeo móvil en la vaca mediante bombeo de la cola.....	48
Figura 12: Área insensibilizada en el ganado vacuno mediante la administración epidural de lidocaína.....	49
Figura 13: Colocación en el bovino de la aguja para la anestesia epidural: A, punción única y B, anestesia epidural continua .....	50
Figura 14: Distribución de los fármacos al aplicarse por vía epidural....	52
Figura 15: Estructura química de los anestésicos locales.....	57
Figura 16: Estructura química de la lidocaína .....	64
Figura 17: Estructura química de la detomidina.....	78
Figura 18: Estructura química de la romifidina.....	80
Figura 19: Estructura química de la morfina .....	93
Figura 20: Ejemplar de raza frisona .....	111

<b>Figura 21: Equipo utilizado para la monitorización cardiovascular de los animales .....</b>	<b>116</b>
<b>Figura 22: Administración epidural de la mezcla anestésica .....</b>	<b>117</b>
<b>Figura 23: ECG previo a la administración de la mezcla epidural .....</b>	<b>137</b>
<b>Figura 24: Bradicardia registrada tras la aplicación epidural de ambas combinaciones anestésicas.....</b>	<b>137</b>
<b>Figura 25: Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado tras la aplicación de ambas mezclas anestésicas.....</b>	<b>137</b>



## IV. RELACIÓN DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Evolución de la frecuencia cardiaca en los animales del grupo 1 .....	140
Gráfica 2: Evolución de la frecuencia cardiaca en los animales del grupo 2 .....	140
Gráfica 3: Comparación de la evolución de la frecuencia cardiaca entre ambos grupos anestésicos.....	141
Gráfica 4: Evolución de la presión arterial sistólica en los animales del grupo 1.....	141
Gráfica 5: Evolución de la presión arterial sistólica en los animales del grupo 2.....	142
Gráfica 6: Comparación de la evolución de la presión arterial sistólica entre ambos grupos anestésicos.....	142
Gráfica 7: Evolución de la presión arterial diastólica en los animales del grupo 1.....	143
Gráfica 8: Evolución de la presión arterial diastólica en los animales del grupo 2.....	143
Gráfica 9: Comparación de la evolución de la presión arterial diastólica entre ambos grupos anestésicos .....	144
Gráfica 10: Evolución de la presión arterial media en los animales del grupo 1.....	144
Gráfica 11: Evolución de la presión arterial media en los animales del grupo 2.....	145
Gráfica 12: Comparación de la evolución de la presión arterial media entre ambos grupos anestésicos.....	145

Gráfica 13: Evolución de la frecuencia respiratoria en los animales del grupo 1 .....	146
Gráfica 14: Evolución de la frecuencia respiratoria en los animales del grupo 2 .....	146
Gráfica 15: Comparación de la evolución de la frecuencia respiratoria entre ambos grupos anestésicos .....	147
Gráfica 16: Evolución de la presión arterial de oxígeno en los animales del grupo 1 .....	147
Gráfica 17: Evolución de la presión arterial de oxígeno en los animales del grupo 2 .....	148
Gráfica 18: Comparación de la evolución de la presión arterial de oxígeno entre ambos grupos anestésicos .....	148
Gráfica 19: Evolución de la presión arterial de dióxido de carbono en los animales del grupo 1 .....	149
Gráfica 20: Evolución de la presión arterial de dióxido de carbono en los animales del grupo 2 .....	149
Gráfica 21. Comparación de la evolución de la presión arterial de dióxido de carbono entre ambos grupos anestésicos .....	150
Gráfica 22: Evolución de la saturación de oxígeno en sangre en los animales del grupo 1 .....	150
Gráfica 23: Evolución de la saturación de oxígeno en sangre en los animales del grupo 2 .....	151
Gráfica 24: Comparación de la evolución de la saturación del oxígeno .....	151
Gráfica 25: Evolución de los niveles de bicarbonato en sangre en los animales del grupo 1 .....	152
Gráfica 26: Evolución de los niveles de bicarbonato en sangre en los animales del grupo 2 .....	152
Gráfica 27: Comparación de la evolución de los niveles de bicarbonato sanguíneo entre ambos grupos anestésicos .....	153
Gráfica 28: Evolución del pH sanguíneo en los animales del grupo 1 ...	153
Gráfica 29: Evolución del pH sanguíneo en los animales del grupo 2 ...	154

Gráfica 30: Comparación de la evolución del pH sanguíneo entre ambos grupos anestésicos .....	154
Gráfica 31: Evolución de la temperatura rectal en los animales del grupo 1 .....	155
Gráfica 32: Evolución de la temperatura rectal en los animales del grupo 2 .....	155
Gráfica 33: Comparación de la evolución de la temperatura rectal entre ambos grupos anestésicos.....	156



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos.*

# *1. Introducción*



## 1. INTRODUCCIÓN

El sector ganadero en Galicia tiene una gran importancia económica. En la actualidad, las explotaciones de ganado vacuno están inmersas en una profunda crisis como consecuencia del sistema de cuotas lácteas, el escaso precio de la leche o de la carne y el encarecimiento de las materias primas, que hacen que su rendimiento no sea el más adecuado. Pese a ello, durante los últimos años ha experimentado cambios notables y un importante desarrollo de los sistemas de producción, como consecuencia de la mecanización, el progreso genético y las mejoras en el manejo y alimentación animal.

De forma paralela a este avance, hace ya algún tiempo que se viene observando cierto cambio en la actividad del veterinario clínico en las ganaderías de vacuno. Es como si el animal individual dejara de existir. El objetivo es mejorar la producción mediante el control de la salud del rebaño. Ahora se habla del rebaño, de la medicina de la producción, de índices reproductivos o de la calidad de la leche. Sin embargo, a día de hoy, todavía sigue siendo necesaria la actuación del veterinario en estas explotaciones para llevar a cabo intervenciones quirúrgicas que permiten salvar vidas o recuperar la productividad de un animal, reduciendo las pérdidas económicas.

A nivel de las facultades de veterinaria se presta gran atención a la cirugía y anestesia equina y de los pequeños animales, dejando de lado los animales de abasto. Este hecho contrasta con la realidad. Lo cierto es que los animales de granja resultan muy adecuados para la corrección quirúrgica de diversos problemas y que la cirugía en el ganado bovino representa una parte importante del trabajo diario del veterinario clínico (cesáreas, ruminostomías, dilatación-torsión de abomaso).

Los avances en el campo de la anestesia han permitido llevar a cabo cirugías antes impensables, mejores abordajes y obtener resultados más satisfactorios. En el vacuno doméstico la mayoría de los procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo con el animal de pie. Ésta es una posición ideal ya que evita toda una serie de complicaciones asociadas al decúbito prolongado tales como: timpanismo, excesiva salivación, regurgitación, miopatías o neuropraxias. Por todo esto, podemos afirmar que el ganado bovino no es el candidato ideal para una anestesia general.

A la hora de acceder a la cavidad abdominal en el vacuno, el abordaje más frecuente es a través de los ijares. Aunque han sido descritas varias técnicas anestésicas para proporcionar una analgesia aceptable en la región del flanco de los bovinos durante la cirugía, en general, podemos afirmar que en los animales de producción nunca se ha tenido muy en cuenta la analgesia intra y postoperatoria, probablemente debido a motivos económicos y a que no muestran de forma tan evidente signos de dolor. Sin embargo, el control del dolor y el bienestar animal son puntos clave en la ganadería actual, tanto por sus implicaciones sociales, políticas y éticas, como por su impacto directo sobre la producción. El dolor es responsable de estrés y puede causar sufrimiento que, a su vez, provoca alteraciones fisiológicas y de conducta. Se debe intentar evitar los estímulos nocivos, su percepción y prevenir la manifestación del dolor. El objetivo es administrar un tratamiento analgésico previo a la aparición del dolor (por ejemplo, una cirugía), siempre que sea posible.

Tradicionalmente, la anestesia para este tipo de intervenciones se realiza mediante la infiltración de anestésicos locales en la línea de incisión, bloqueo en “L” invertida o mediante anestesia paravertebral con bloqueo selectivo de los nervios T13, L1 y L2. Todas estas técnicas de anestesia loco-regional se caracterizan por la necesidad de inyectar grandes volúmenes de anestésicos, que pueden llegar a ser tóxicos para el animal siendo, en ocasiones, necesaria una tranquilización previa.

La analgesia epidural se ha convertido en una técnica anestésica muy popular en los últimos años tanto en el hombre como en diversas especies animales (perros, gatos, caballos, bovinos). En équidos y bovinos se trata de un procedimiento seguro y no muy caro, que permite insensibilizar la región anal y perineal permaneciendo el animal de pie. Aunque su aplicación es



bien conocida, estudios recientes en bovino sugieren la posibilidad de insensibilizar la región paralumbar con el animal de pie utilizando esta técnica.

La anestesia epidural consiste en la administración de fármacos en el espacio epidural con el objeto de provocar un bloqueo selectivo de las terminaciones nerviosas a nivel raquídeo. Tenemos que remontarnos al siglo XIX para hablar de los inicios de esta técnica anestésica. Es en este siglo cuando Albert Niemann consigue aislar la cocaína y, posteriormente, Corning y August Bier llegan a inducir anestesia epidural en animales y en el hombre. El interés por esta técnica decayó con el auge de la anestesia inhalatoria, aunque el descubrimiento hace varias décadas de la analgesia profunda inducida por la administración de opioides a nivel subaracnoideo renovó el interés por la anestesia epidural en pacientes humanos y animales. Aunque se han valorado muchas clases de fármacos para su aplicación a nivel epidural, los estudios realizados muestran que los anestésicos locales, los opioides, los agonistas  $\alpha 2$  adrenérgicos y la ketamina son las sustancias de elección por esta vía.

Si tenemos en cuenta que la administración epidural de anestésicos locales junto con agonistas  $\alpha 2$  adrenérgicos prolonga la acción analgésica de estos últimos y que la combinación de agonistas  $\alpha 2$  y opioides produce una analgesia más profunda y duradera, trataremos de determinar la eficacia por vía epidural en el ganado vacuno de una combinación de estos tres tipos de fármacos. El objetivo es bloquear de forma selectiva los nervios T13, L1 y L2, consiguiendo analgesia en ambos ijares del ganado bovino sin provocar decúbito y con mínimos efectos cardiorrespiratorios.



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *2. Objetivos*



## 2. OBJETIVOS

Los objetivos fundamentales de la presente tesis doctoral son:

1. Determinar el volumen y las dosis de lidocaína, morfina, detomidina y lidocaína, morfina, romifidina necesarios para producir analgesia en ambos ijares del ganado vacuno al ser administrados por vía epidural, sin provocar decúbito.
2. Estudiar el grado y duración de la analgesia producida por ambas mezclas anestésicas al ser aplicadas por vía epidural en el ganado bovino.
3. Evaluar los efectos cardiovasculares de ambas mezclas aplicadas a nivel epidural.
4. Evaluar los efectos respiratorios producidos por ambas combinaciones anestésicas.
5. Analizar otros efectos secundarios indeseables producidos por el uso de estas mezclas a nivel epidural tales como timpanismo.



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

### *3. Revisión Bibliográfica*





### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. RECUERDO ANATÓMICO**

##### **3.1.1. Columna vertebral y médula espinal**

La columna vertebral se extiende desde el cráneo hasta la cola. Está formada por una serie de huesos individuales, las vértebras, articulados entre sí mediante dos juegos de articulaciones: uno cartilaginoso, que une los cuerpos vertebrales y otro sinovial, entre los arcos vertebrales. Además, sobre muchas vértebras se extienden ciertos ligamentos largos que le dan mayor estabilidad. Este patrón aparece modificado en dos regiones: a nivel craneal para proporcionar libertad de movimientos a la cabeza y a nivel pelviano, como consecuencia de la fusión sacra. Una de las principales funciones de la columna es la de encerrar y proteger a la médula espinal y los elementos accesorios que están dentro del conducto vertebral. Así mismo, sirve para endurecer el eje corporal y contribuir al mantenimiento de la postura.<sup>67</sup>

La mayoría de las vértebras exhiben un patrón anatómico común, al cual se superponen rasgos que distinguen a las diversas regiones: cervical (C),

torácica (T), lumbar (L), sacra (S) y coxígea o caudal (Co). A su vez, la fórmula vertebral varía de unas especies a otras e, incluso, de un individuo a otro, siendo en los bovinos: C7, T13, L6, S5 y Co 18-20.<sup>67,194,209</sup>

La vértebra típica consta de un cuerpo cubierto por un arco que permite el cierre del agujero vertebral, la suma de estos agujeros constituye el conducto vertebral. Dicho canal vertebral es más ancho en su porción más craneal (a nivel del atlas) y se va estrechando hasta alcanzar el sacro. Entre ambos extremos, se halla más expandido en los puntos que dan origen a los nervios que forman los plexos de los miembros.<sup>67</sup>

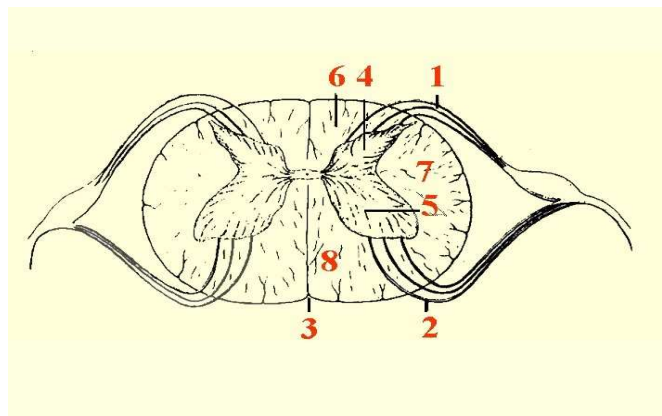
En ocasiones, es necesario acceder al conducto vertebral para extraer líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo o para introducir un fármaco en el espacio epidural. El examen del esqueleto revela que, si bien teóricamente, se puede entrar a través de cualquiera de los espacios interarcuales, es más fácil en determinados puntos. Estas zonas donde el acceso es más sencillo se localizan a nivel de la unión entre el atlas y el cráneo, la articulación lumbo-sacra y entre las dos primeras vértebras coxígeas.<sup>67</sup>

La **médula espinal** representa el componente menos diferenciado del sistema nervioso. Se trata de un cordón más o menos cilíndrico que discurre por el interior del conducto vertebral desde el bulbo raquídeo, en el agujero magno, hasta el sacro y su longitud media en el ganado vacuno es de 165 a 180 centímetros (cm).<sup>40,200</sup> Su estructura es segmentada y, a través de los agujeros intervertebrales salen los pares nerviosos que se encuentran unidos a la médula mediante dos raíces: una raíz dorsal sensitiva y otra ventral motora. Su misión es la de conducir las señales nerviosas desde los nervios periféricos al encéfalo y también en sentido contrario. Además, interviene principalmente en los movimientos reflejos.<sup>199,200,232</sup>

En los bovinos adultos la médula llega hasta la unión lumbo-sacra, pero penetra más allá en los terneros jóvenes (hasta la segunda mitad del sacro). Se halla dividida en ocho segmentos cervicales, trece torácicos, seis lumbares, cinco sacros, y por lo general, cinco caudales. Los ocho segmentos cervicales están acomodados dentro de las siete vértebras cervicales, los segmentos torácicos y lumbares exhiben una correspondencia casi exacta con el hueso de la misma denominación. El desplazamiento craneal de la parte más caudal de la médula, debido al diferente crecimiento de la médula espinal y del raquis que la contiene, deja un espacio en el canal que corresponde a la última vértebra lumbar y que está ocupado por los cinco segmentos sacros que son más cortos.<sup>40,67</sup>

De acuerdo con sus funciones como órgano de conducción de sensaciones y de reflejos, en la médula se distinguen dos sustancias, que se aprecian mediante un corte transversal:

- La **sustancia gris** se localiza en profundidad y está formada en su mayor parte por cuerpos celulares nerviosos. Adopta una disposición simétrica, en forma de “H” o de mariposa y se distingue la presencia de un asta dorsal y otra ventral que se corresponden con las columnas dorsales y ventrales. En la columna ventral se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas eferentes de los nervios raquídeos y, en la dorsal, los cuerpos celulares de las neuronas que distribuyen los impulsos procedentes de los órganos de los sentidos. En ocasiones, las neuronas eferentes viscerales llegan a formar una tercera columna, la lateral.<sup>187,199,232</sup>
- La **sustancia blanca** se encuentra rodeando a la sustancia gris y se compone de innumerables fibras mielinizadas que recorren toda la médula, perdiendo grosor en sentido caudal a medida que se reduce su número. Se trata principalmente de vías de conducción. En ella podemos distinguir los cordones dorsales, laterales y ventrales. Ventralmente está dividida por la fisura ventral, que penetra en la sustancia blanca en profundidad.<sup>67,187</sup>



**Figura 1: Corte transversal de la médula espinal**

1, fibras de la raíz dorsal; 2, fibras de la raíz ventral; 3, fisura ventral; 4, asta dorsal; 5, asta ventral; 6, cordón dorsal; 7, cordón lateral; 8, cordón ventral  
De: Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Anatomía Veterinaria. Ed Paramericana. 1991.

Las fibras nerviosas que componen la sustancia blanca se organizan en vías ascendentes y descendentes:

- Las vías ascendentes son las encargadas de transmitir al encéfalo los impulsos procedentes de receptores periféricos. Existen tres sistemas dentro de las vías ascendentes: el cordón dorsal, el cerebeloso lateral y el ventral lateral. El primero está situado en los cordones dorsales de la sustancia blanca y conduce los impulsos de las sensaciones de presión y tacto hacia los núcleos correspondientes de la médula oblongada y de ésta al cerebro. El sistema cerebeloso lateral se encuentra en los cordones laterales. Por él discurren las señales de

sensibilidad profunda independientes de la consciencia, que van al cerebelo desde los músculos, tendones y articulaciones. El sistema ventral lateral se localiza lateral y ventralmente a los cordones laterales, transmitiendo los impulsos de presión, tacto, dolor y temperatura hacia el diencefalo.<sup>199,232</sup>

- Las vías descendentes llevan los impulsos desde el encéfalo hacia las células motoras de la médula espinal y desde ésta a los músculos por los nervios motores. Existen dos grandes sistemas principales: la vía piramidal y las vías motoras extrapiramidales. La primera procede directamente de la corteza cerebral, por lo que conduce los impulsos de los movimientos conscientes (en los animales está poco desarrollada). Las vías motoras extrapiramidales están en el cordón lateral, empiezan en el núcleo rojo del mesencéfalo y transmiten los reflejos de la locomoción, decúbito o estación, defensa y evasión que están provocados por los estímulos que llegan por vía óptica o acústica.<sup>199</sup>

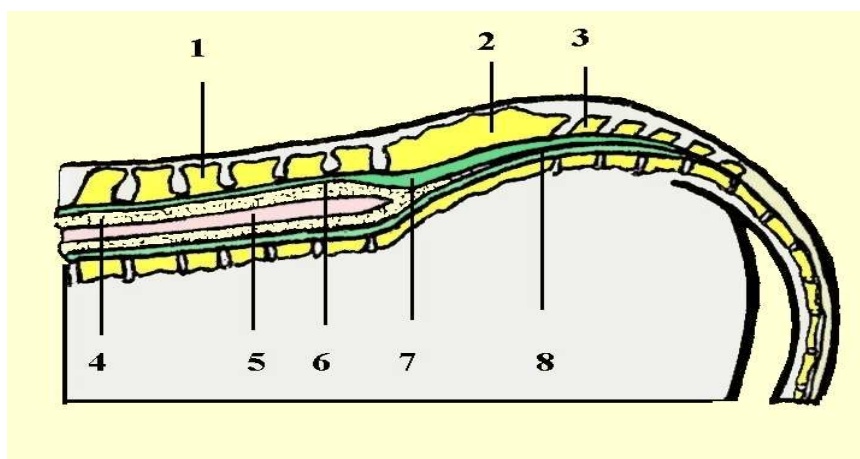
La consistencia relativamente blanda del encéfalo y de la médula espinal hace que necesiten una protección eficaz frente a los agentes externos, tanto mecánicos como químicos. A parte de la piel, fascias, músculos y huesos que los rodean existen unas envolturas, denominadas meninges, que están en contacto íntimo con el encéfalo y la médula espinal y que garantizan su protección. Se trata de tres membranas superpuestas concéntricamente: duramadre, aracnoides y piamadre.<sup>67,200,232</sup>

La **duramadre** es la capa más externa y resistente del sistema nervioso central (SNC). A nivel de la médula espinal tiene forma de tubo cilíndrico alargado y presenta unas prolongaciones laterales que cubren las raíces de los nervios espinales. Cranealmente, la duramadre espinal se continúa con la duramadre craneal a través del agujero magno, recubriendo el encéfalo al igual que las otras membranas. Caudalmente, la duramadre espinal adopta una forma cónica y constituye el “filum terminale” que se une al periostio del cuerpo de la séptima u octava vértebra caudal en la vaca. Separando la duramadre del periostio del conducto vertebral se localiza el *espacio epidural* en el que además de grasa, encontramos el plexo venoso vertebral interno. Un aspecto importante a tener en cuenta es que aunque en los seres humanos la presión a nivel epidural es positiva, en el ganado vacuno resulta ser negativa.<sup>130</sup> Tanto la grasa como los vasos protegen la médula espinal y le permiten ajustarse a los movimientos del cuello y de la espalda. A su vez, entre la duramadre y la aracnoides encontramos la cavidad subdural, que contiene una pequeña cantidad de líquido claro parecido a la linfa.<sup>56,67,199,200</sup>

La **aracnoides** es una membrana casi transparente, delicada y muy fina de tejido conjuntivo laxo que sigue en profundidad a la duramadre. Su cara más externa está prácticamente unida a la duramadre mientras que su superficie

interna se une a la piamadre mediante numerosas trabéculas y filamentos semejantes a una tela de araña (origen del nombre “aracnoides”). El espacio que existe entre la aracnoides y la piamadre es el espacio subaracnoideo. Esta cavidad está llena de líquido cerebroespinal, que funciona a modo de amortiguador, y se comunica con las cavidades internas del SNC por medio de pequeñas aberturas. Es accesible por punción a nivel del espacio atlantooccipital y lumbosacro. Sin embargo, el espacio subaracnoideo y el subdural no comunican entre sí. Estos dos compartimentos líquidos que rodean al SNC ofrecen protección mecánica y desempeñan cierto papel en diferentes procesos metabólicos.<sup>40,56,78,200</sup>

La **piamadre** es la más profunda de las meninges. Se trata de una membrana de tejido conjuntivo laxo, muy vascularizada y que se adhiere con firmeza a la superficie externa del encéfalo y de la médula espinal. A nivel de la médula espinal, se continúa con el tejido de sostén, especialmente a nivel de la fisura mediana dorsal. Se introduce también por la fisura mediana ventral, donde contiene la principal arteria destinada al riego de la médula, la arteria espinal ventral. A lo largo de sus bordes laterales, se condensa y forma el ligamento denticulado que se fija a la duramadre, pero sólo en determinados puntos, pues debe dejar paso a las raíces nerviosas. Su función es la de fijar la médula, contribuyendo a que se mantenga en el centro de la cavidad subaracnoidea. A nivel del encéfalo, penetra en sus surcos y fisuras, pero también en su sistema de cavidades. Estos pliegues de la piamadre se denominan telas coroideas e incluyen en su interior vasos sanguíneos, constituyendo los plexos coroideos.<sup>40,56,67,78</sup>



**Figura 2: Corte longitudinal del canal vertebral y su contenido (ampliado)**

1, vértebra lumbar; 2, sacro; 3, primera vértebra caudal; 4, espacio subaracnoideo; 5, médula espinal; 6, duramadre; 7, espacio epidural; 8, filum terminale

Fuente: Elaboración propia.

El líquido cerebroespinal localizado en el espacio subaracnoideo se produce principalmente a nivel de los plexos coroideos. Se trata de un fluido claro, incoloro y que se forma a partir del plasma sanguíneo, que contiene elevadas concentraciones de potasio y calcio y bajos niveles de cloro, magnesio y glucosa. Además de proteger al encéfalo y a la médula espinal, tiene capacidad tampón, transporta nutrientes, retira productos de desecho y sirve de medio para la difusión de sustancias neuroendocrinas y neurotransmisoras. Por otra parte, resulta útil para el diagnóstico de numerosos procesos que afectan al SNC.<sup>40,67,152</sup>

### 3.1.2. Vascularización de la médula espinal

La estructura y función del sistema circulatorio a nivel del encéfalo y la médula espinal asegura un rico abastecimiento de sangre. Los vasos asociados son grandes y numerosos y existen sistemas colaterales que en un momento de tensión dan preferencia a este sistema sobre los otros. El cerebro y la médula espinal necesitan grandes aportes sanguíneos por dos razones. Primera, su velocidad metabólica es muy elevada y presentan una gran necesidad de oxígeno. Segunda, el intercambio entre la sangre y los tejidos puede ser menos eficiente que en otros lugares. En general, el tejido nervioso es denso, los espacios intersticiales son diminutos y carece de vasos linfáticos. Esto hace que el agua y los gases de la respiración atraviesan fácilmente la barrera entre la sangre y dichos tejidos nerviosos, sin embargo, las moléculas más grandes tardan más en atravesar los capilares que en cualquier otro punto del organismo.<sup>67,152</sup>

#### 3.1.2.1. Arterias

El conocimiento detallado del aporte arterial a la médula espinal es imprescindible para comprender los mecanismos fisiopatológicos de los procesos que la afectan.<sup>40</sup> La médula está irrigada por tres arterias que la recorren en toda su longitud. La arteria de mayor calibre es la arteria espinal ventral, que discurre longitudinalmente por la fisura ventral. Existen, además, un par de arterias espinales dorsolaterales que transcurren cerca del surco en el cual nacen las raíces dorsales de los nervios espinales.<sup>40,67</sup>

Estas arterias son reforzadas periódicamente por ramas de arterias regionales, con distintas denominaciones en función de la zona de la que procedan, así en el cuello proceden de las arterias vertebrales, en el tórax de las arterias intercostales y, en el tercio posterior, de las arterias lumbares y sacras. Estas arterias entran por los agujeros intervertebrales, acompañando a las raíces de los nervios espinales y forman plexos sobre la superficie de la médula, con los cuales se comunican las grandes arterias

longitudinales. Este patrón, teóricamente regular, está sujeto a grandes variaciones según la especie y el individuo.<sup>67</sup>

La arteria espinal ventral es más ancha a nivel cervical y va ramificándose en dirección caudal. Las ramas de esta arteria nutren la sustancia gris y la capa adyacente de la sustancia blanca, a la cual llegan desde la fisura ventral.<sup>40</sup>

Las arterias espinales dorsolaterales son también continuas a lo largo de toda la médula. Suelen formarse a partir de las arterias radicales dorsales, excepto en la región sacra. Junto con el plexo superficial se encargan de irrigar la mayor parte de la sustancia blanca. La anastomosis interna entre los dos juegos de vasos, aunque frecuente, es de dudosa eficacia.<sup>40,67</sup>

En general, puede afirmarse que las porciones mejor vascularizadas de la médula son las regiones cervical, lumbar y sacra, mientras que la región torácica es la que recibe un menor aporte sanguíneo, que se evidencia tanto por el número como por el calibre de los vasos que la nutren.<sup>40</sup>

### 3.1.2.2. Venas

El drenaje venoso es de indudable interés clínico. Existen venas satélites de las arterias que drenan la médula espinal y las meninges, reciben sus mismos nombres y recorren la columna vertebral longitudinalmente. Son venas segmentarias que confluyen para formar las venas espinales, dos por cada segmento, que siguen el trayecto de los nervios espinales.<sup>40,67</sup>

Sin embargo, las venas más voluminosas y de mayor significación clínica son las que constituyen los plexos vertebrales internos ventrales situados en la cavidad epidural. Se trata de pares de vasos que discurren a lo largo del suelo del canal vertebral, desde la cabeza hasta la cola. En realidad, son la continuación de los senos basílares a nivel del agujero magno y comunican con las venas que drenan la sangre de la cavidad craneana.<sup>40</sup>

Las venas que constituyen los plexos presentan paredes finas y carecen de válvulas, por lo que la sangre puede circular en uno u otro sentido. Poseen una gran capacidad y su tamaño se ajusta según los cambios que experimente la presión venosa en las distintas regiones del cuerpo. Además, este sistema provee vasos alternativos para las grandes venas sistémicas, lo que favorece la propagación de enfermedades sépticas e incluso neoplásicas a nivel de la columna vertebral.<sup>67</sup>

Los plexos vertebrales se comunican entre sí por medio de las ramas interarcuales y de otras anastomosis más inconstantes que pasan por encima o por debajo del ligamento longitudinal dorsal de los cuerpos vertebrales. Por otra parte, de la cavidad medular de cada cuerpo vertebral surgen dos venas basivertebrales que desembocan en los plexos.<sup>40,67</sup>

Finalmente, de los plexos venosos surgen las venas intervertebrales, que abandonan el canal vertebral por los agujeros intervertebrales y se unen a los principales conductos venosos del cuello y del tronco (venas vertebrales, cava craneal, ácigos y cava caudal).<sup>40</sup>

En rumiantes, el plexo venoso vertebral tiene la misma organización y funciones generales que en otras especies, pero presenta dos características de especial interés clínico. La primera es la posibilidad de que el plexo transmita sangre derivada de la vena cava caudal cuando ésta se encuentra estrechada u obstruida, como sucede cuando se produce meteorismo ruminal. Esta compresión puede ser directa o deberse a un desplazamiento del hígado contra el diafragma. El segundo rasgo importante es que puede existir riesgo de hemorragia al hacer punción subaracnoidea o epidural.<sup>40,67</sup>



### 3.II. EL DOLOR: TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La prevención y el control del dolor son aspectos básicos en la práctica anestésica. El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, debida normalmente a la estimulación de los nociceptores y asociada a un daño tisular real o potencial. Como toda percepción, el dolor implica la abstracción y elaboración de señales sensoriales.

Íntimamente ligado al concepto de dolor está la nocicepción, que es la recepción de señales en el SNC provocadas por la estimulación de receptores sensoriales especializados, nociceptores, que proporcionan información sobre el daño tisular.<sup>232</sup>

El dolor tiene gran importancia fisiológica desde el punto de vista de la preservación de la integridad del individuo. Es un mecanismo de protección que aparece cuando existe una lesión y que es capaz de producir una reacción en el animal para eliminar de manera oportuna ese estímulo doloroso.<sup>9</sup> Esto explica que los estímulos de carácter doloroso sean capaces de activar el cerebro con el fin de poner en marcha potentes mecanismos encaminados a la reacción de huida, retiramiento, evitación y/o búsqueda de ayuda para aliviarlo.<sup>103,205</sup>

La evidencia de que el dolor retrasa y complica la curación de cualquier patología es cada día mayor. Diferentes investigaciones han demostrado que el dolor provoca:<sup>125,155,232</sup>

- Sufrimiento innecesario del paciente.
- Aumento del estrés y ansiedad.
- Comportamientos agresivos, conductas compulsivas, automutilación.
- Disminución de la ingesta de comida y agua.
- Potenciación de la fase catabólica, lo que alarga la convalecencia.
- Inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.
- Respuesta inflamatoria más intensa, que retrasan los mecanismos de reparación.
- Taquipnea y respiración superficial que, a su vez, pueden producir hipoxia, hipercapnia y acidosis.
- Mayor frecuencia y gasto cardíaco y alteración de la función del miocardio como consecuencia de la vasoconstricción periférica y de las arritmias inducidas por la liberación de catecolaminas.
- Aumento de los niveles de ciertas sustancias como: hormona adrenocorticotropa (ACTH), glucosa, catecolaminas, betaendorfinas o ácido láctico.
- Favorece el proceso de sensibilización periférica y central, que agudizan el dolor y pueden llegar a hacerlo crónico.

- Aumenta el riesgo anestésico, al necesitarse una mayor profundidad anestésica.

Así mismo, en estudios realizados en medicina humana se comprobó que las alteraciones anímicas más frecuentes asociadas con el dolor eran: nerviosismo, tristeza, angustia, ansiedad y depresión.<sup>125</sup>

### 3.II.1. Vías del dolor

El sistema de transmisión del dolor se inicia a nivel periférico por la activación de los nociceptores. La información se transmite a través de fibras nerviosas aferentes primarias hasta el asta dorsal de la médula espinal (ADME), alcanzando después niveles supraespinales mediante haces o fibras ascendentes. Debido a la complejidad del sistema, vamos a revisar por separado los distintos niveles de transmisión.<sup>83,140,157</sup>

La nocicepción hace referencia a los procesos neurofisiológicos que transducen, transmiten, modulan, proyectan y perciben los estímulos nocivos. Dichos estímulos nocivos (mecánicos, químicos y térmicos) son transducidos (convertidos) en señales eléctricas por los receptores periféricos (nociceptores) ubicados en fibras nerviosas Aδ y C. Estas señales eléctricas son transmitidas a las capas superficiales del ADME donde son moduladas por los sistemas inhibidores y excitadores para ser proyectadas al cerebro (percepción).<sup>9</sup>

En ausencia de lesión tisular se considera que el dolor es “fisiológico” y sirve como advertencia de estímulos potencialmente nocivos. El dolor fisiológico es nociceptivo y emplea las vías sensitivas normales para proteger al individuo.<sup>198</sup> Sin embargo, el dolor “patológico” se origina generalmente por lesiones tisulares o nerviosas. Puede ser nociceptivo (cuando se activan los nociceptores periféricos) o no nociceptivo (por alteración de las neuronas).<sup>157,251</sup>

El daño tisular y la respuesta inflamatoria asociada a éste producen una gran variedad de agentes químicos entre los que se incluyen el factor de crecimiento nervioso, prostaglandinas, bradicinina, citocinas, quimocinas, histamina e iones de hidrógeno y potasio. Estas sustancias actúan como un “caldo sensibilizador” que disminuye el umbral de los nociceptores periféricos y activa los nocirreceptores “silenciosos”, dando lugar a una sensibilidad periférica y un área de hiperalgesia primaria (mayor respuesta frente a un estímulo normalmente doloroso).<sup>251</sup> Por su parte, cuando existe una lesión tisular o nerviosa grave se produce una activación crónica de las fibras nerviosas que procesan el dolor periférico que da lugar a potenciales de acción que bombardean de forma constante a las neuronas del ADME. Esto provoca alteraciones bioquímicas en el interior de las neuronas y origina una sensibilidad central.<sup>157,251</sup> Esta es la responsable de que se

desarrolle una zona de hiperalgesia secundaria y alodinia en tejidos no lesionados (dolor causado por un estímulo normalmente no doloroso).<sup>157</sup>

### 3.II.1.1. Nociceptores periféricos

Todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres. Los nociceptores están distribuidos en capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos como: periostio, paredes arteriales, superficies articulares y también en la hoz del cerebro y en el tentorio dentro de la bóveda craneana. La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos.<sup>86,103</sup> A diferencia de la mayoría de los receptores sensoriales, los receptores del dolor se adaptan muy poco y, a veces, nada en absoluto. De hecho, en algunas circunstancias, la excitación de las fibras del dolor se vuelve cada vez mayor, dando lugar a lo que se llama hiperalgesia. Es fácil comprender la importancia de esta falta de adaptación, ya que gracias a ella el paciente reconoce que el estímulo lesivo causante del dolor sigue actuando.<sup>99,101</sup>

Existen múltiples formas para clasificar a los nociceptores pero, por su sencillez, los revisaremos de acuerdo a su localización anatómica:<sup>86,103,205</sup>

- **Nociceptores cutáneos:** poseen un umbral muy elevado de estimulación y sólo se activan en presencia de estímulos dolorosos. Existen dos tipos de receptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes:
  - *Los nociceptores Aδ:* son las terminaciones sensoriales de las fibras mielínicas de pequeño diámetro, cuya velocidad de conducción es de 5 a 30 metros por segundo. Responden a pinchazos, pellizcos y objetos punzantes.
  - *Los nociceptores C o de tipo polimodal:* son terminaciones de fibras aferentes amielínicas, con velocidades de conducción inferiores a 1.5 metros por segundo. Son terminaciones nerviosas al nivel de la piel que responden a estímulos nocivos térmicos, químicos y mecánicos. Se activan en presencia de sustancias tales como bradicinina, histamina o acetilcolina.
- **Nociceptores musculares y articulares:** son terminaciones de fibras Aδ y fibras C. Las primeras responden a contracciones sostenidas del músculo y a sustancias como bradicinina, serotonina e iones de potasio ( $K^+$ ). Las fibras C se activan en presencia de estímulos tales como presión, calor e isquemia muscular.
- **Nociceptores viscerales:** situados en las vísceras abdominales y torácicas, las fibras aferentes viajan en asociación con fibras simpáticas. En el caso del dolor visceral no existe una relación directa entre la intensidad de la lesión visceral y la magnitud del dolor. De hecho, es frecuente observar lesiones generalizadas en determinadas

vísceras que no producen dolor hasta que se ven implicadas estructuras adyacentes.

### 3.II.1.2. Nervios periféricos

Dentro de los nervios periféricos destacaremos la presencia de:

- **Fibras nerviosas A $\delta$** , mielinizadas y que se encargan de transmitir dolor brusco, agudo y de localización precisa.
- **Fibras nerviosas C**, no mielinizadas, responsables de la conducción del dolor crónico, difuso, sordo y persistente.

Los nervios periféricos penetran en la médula espinal por las raíces dorsales y después, ascienden o descienden uno o dos segmentos en el tracto de Lissauer para acabar en la sustancia gris del ADME (sustancia gelatinosa).<sup>86,155,205</sup>

### 3.II.1.3. Asta dorsal de la médula espinal

La zona en la que se produce la sinapsis entre las fibras aferentes primarias y las neuronas situadas en el ADME (neuronas de segundo orden), es un lugar clave donde se procesa e integra el dolor. A este nivel, la información nociceptiva es modificada o modulada por sistemas inhibitorios y excitatorios para, posteriormente, ser transmitida a centros supraespinales por distintas vías hasta alcanzar la corteza cerebral. La sustancia gris de la médula espinal se halla dividida en láminas, de acuerdo a la organización histológica de cuerpos celulares y dendritas. Las láminas I a la VI están involucradas en la transmisión nociceptiva. La lámina I se denomina también zona marginal y la lámina II constituye la sustancia gelatinosa. En las láminas III, IV, V y VI se encuentra el núcleo propio que integra la información sensorial que desciende del cerebro con la que procede de las neuronas situadas en la base del asta dorsal. La lámina X rodea el canal central y alguna de sus células participa también en la transmisión nociceptiva.<sup>103</sup>

#### 3.II.1.3.a. Mediadores químicos en el ADME

En el ADME, la transmisión de la información interneuronal se realiza mediante la liberación de ciertas sustancias químicas denominadas neurotransmisores o neuromoduladores. Estas sustancias proceden de fibras aferentes primarias, de las interneuronas y de los sistemas de fibras descendentes, liberándose de forma simultánea o secuencial en función del estímulo periférico. Por lo general, los neurotransmisores actúan de forma inmediata y sus efectos son de corta duración, mientras que las acciones de los neuromoduladores se inician lentamente y pueden ser prolongadas.<sup>192</sup>

Las sustancias químicas que favorecen la transmisión de la sensación nociceptiva se denominan transmisores excitatorios. Entre estas sustancias se encuentran aminoácidos (glutamato, aspartato) y péptidos (péptido relacionado con el gen de la calcitonina -CGRP-, sustancia P). Por otra parte, los moduladores de la transmisión del dolor se denominan transmisores o péptidos inhibitorios. Entre estos sistemas inhibitorios se encuentran el opioide endógeno, el  $\alpha_2$  adrenérgico, el del ácido gammaaminobutírico (GABA) o el del aminoácido inhibitorio glicina.<sup>103</sup>

#### **3.II.1.4. Vías ascendentes de la transmisión nociceptiva y sistemas supraespinales**

Los tractos espinotalámico, espinorreticular y espinoencefálico constituyen las principales vías de transmisión de la información nociceptiva desde la médula espinal hasta el cerebro. Dentro de estas vías, la espinotalámica se encuentra especializada en la conducción de la sensibilidad térmica, dolorosa, del tacto y de la presión.<sup>86</sup>

El procesamiento o integración de la sensación nociceptiva a nivel supraespinal no está completamente establecido debido a la gran complejidad que presenta.<sup>205</sup>

En un principio se pensaba que las estructuras subcorticales como el tálamo y los núcleos diencefálicos eran los encargados de integrar los distintos componentes del dolor. Sin embargo, recientemente se ha podido comprobar que los centros corticales también participan en esta integración. Así, parece ser que la información recogida por los nociceptores periféricos es transmitida por los nervios periféricos que hacen sinapsis con los nervios del tracto espinotalámico. De esta forma, la información es enviada en sentido central hasta:<sup>155,225</sup>

- **Tálamo**, a nivel de la corteza somatosensitiva.
- **Sistema de activación reticular**, que resulta de gran importancia en la activación del sistema nervioso autónomo y del sistema límbico, desde donde se originan las respuestas de estrés, rechazo, alteraciones cardiopulmonares.

#### **3.II.2. Integración de la información nociceptiva en la médula espinal**

Los estímulos nociceptivos periféricos activan las fibras sensoriales A $\delta$  y C, las cuales transmiten la información al ADME. Sobre esta estructura, las terminaciones de las fibras aferentes primarias, interneuronas locales y fibras descendentes inhibitorias interaccionan con el fin de procesar la información. A este nivel, la transmisión del dolor se produce por la

liberación de múltiples transmisores excitatorios e inhibitorios, cuyos receptores se sitúan a nivel pre y postsináptico. Las terminaciones de las fibras aferentes liberan transmisores excitatorios (sustancia P, glutamato) que activan receptores postsinápticos e inducen a la despolarización de las neuronas de segundo orden. De este modo, la información nociceptiva se transmite a centros superiores del tronco del encéfalo y del cerebro. Los sistemas inhibitorios situados en el ADME disminuyen la liberación de transmisores excitatorios, modulando la transmisión nociceptiva.<sup>103,204</sup>

Desde un punto de vista anestésico, algunas de estas sustancias destacan por su gran importancia, por ello vamos a describirlas brevemente:<sup>86,103,256</sup>

- **Acetilcolina:** es segregada en numerosas áreas del cerebro, pero sobre todo se encuentra en la corteza motora, ganglio basal, nervios motores de los músculos esqueléticos y ganglios autónomos. Se trata de un neurotransmisor excitador, salvo en ciertas terminaciones periféricas parasimpáticas como las fibras vagales del corazón.
- **Noradrenalina:** neurotransmisor de la mayoría de las terminaciones postganglionares simpáticas. Es secretada por neuronas que tienen su cuerpo en el tronco del encéfalo y en el hipotálamo. En la mayoría de las áreas es excitatoria, pero en determinadas fibras puntuales es inhibitoria.
- **Dopamina:** secretada por neuronas de la sustancia negra y ganglio basal. Es un neurotransmisor inhibitorio.
- **Glicina:** se encuentra en la médula espinal y en la retina. Es un neurotransmisor inhibitorio.
- **GABA:** neurotransmisor inhibitorio segregado a nivel de la médula espinal, cerebro, ganglio basal y varias áreas de la corteza cerebral.
- **Serotonina:** segregada por neuronas que se originan en el tronco del encéfalo y se proyecta a varias áreas, especialmente al hipotálamo y al ADME. Inhibe rutas del dolor a nivel espinal y se cree que interviene en el estado de ánimo. Además, ocasiona sueño, debido a su actividad inhibitoria en el cerebro.
- **Glutamato y sustancia P:** el glutamato es un neurotransmisor excitador secretado en la médula espinal por las fibras Aδ. Su acción es inmediata y sólo dura unos milisegundos. Diversos estudios sugieren que las fibras del dolor tipo C también podrían secretar glutamato y sustancia P. La sustancia P, también neurotransmisor excitador, facilita la transmisión de la información sobre el dolor y la temperatura. Se libera mucho más lentamente y su concentración se eleva durante segundos e incluso minutos. Es un neurotransmisor sensitivo de la médula espinal y su liberación puede ser inhibida por los péptidos opioides, disminuyendo o suprimiendo el dolor.
- **Endorfinas:** neurotransmisores liberados en el tronco del encéfalo, médula espinal, tálamo e hipotálamo. Inhiben la transmisión de los impulsos dolorosos en la médula espinal.

Al hablar de sistemas inhibitorios podemos referirnos al sistema opioide endógeno, el  $\alpha 2$  adrenérgico, además de los aminoácidos inhibitorios GABA y glicina, que juegan un papel importante en la modulación inhibitoria del dolor. Probablemente, los sistemas antinociceptivos endógenos se activan de forma simultánea y actúan sinérgicamente. Este hecho es importante desde el punto de vista clínico a la hora de asociar analgésicos que actúan por diferentes mecanismos. Para producir una analgesia más efectiva, podría realizarse un bloqueo de los sistemas excitatorios y/o activación de los inhibitorios. Sin embargo, la inhibición de los sistemas excitatorios no ha resultado efectiva desde el punto de vista terapéutico. En la actualidad, la administración de fármacos capaces de estimular los sistemas inhibitorios endógenos, constituye la mejor alternativa para el tratamiento del dolor en el hombre y en los animales.<sup>225</sup>

### 3.II.3. Sistema opioide endógeno

El sistema opioide endógeno tiene gran importancia debido a que es el sistema que fisiológicamente modula la transmisión nociceptiva. Los analgésicos opioides que se administran por vía exógena actúan uniéndose a los receptores opioides que forman parte de este sistema. Está constituido por transmisores (péptidos opioides endógenos) y por receptores.<sup>4</sup>

#### 3.II.3.1. Transmisores opioides

Los transmisores del sistema opioide endógeno clasificados hasta el momento son de naturaleza peptídica y pertenecen a varias familias independientes.<sup>4</sup> Se incluyen más de veinte péptidos con actividad opioide. Todos ellos se originan a partir de moléculas inactivas que, por acción enzimática, se convierten en péptidos activos de menor tamaño. Los factores fisiológicos que inducen a la activación de los enzimas necesarios para la formación de los péptidos opioides endógenos no son conocidos a día de hoy, aunque en un futuro podrían ser una herramienta útil para el tratamiento del dolor. Debido a su naturaleza peptídica, los opioides endógenos se inactivan rápidamente en el espacio extracelular por acción de peptidasas inespecíficas, convirtiéndose en fragmentos inactivos. Por tanto, la inhibición de estas enzimas dará lugar a un aumento en la concentración de opioides a nivel de los receptores y, como consecuencia, una mayor inhibición en la transmisión del dolor.<sup>34,103,159</sup>

Inicialmente fueron caracterizadas tres familias de péptidos opioides: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Recientemente, se ha aislado en el cerebro una nueva familia, las endomorfina, que tienen una gran afinidad y especificidad por los receptores mu opioide. Además de los péptidos, la morfina, la codeína y los morfinaos se encuentran de forma natural en los tejidos de los mamíferos y presentan una actividad similar a ellos.<sup>11,103,114,159</sup>

### 3.II.3.2. Receptores opioides

Los receptores opioides se definen como los lugares específicos con los cuales interaccionan los agonistas opioides endógenos, exógenos y sus antagonistas para producir sus acciones y efectos clínicos.<sup>246</sup>

En 1976, Martin, a partir de investigaciones realizadas en perros sometidos a sección medular, indicó la existencia de tres tipos de receptores opioides: *mu* ( $\mu$ ), *kappa* ( $\kappa$ ) y *sigma* ( $\sigma$ ).<sup>141,142</sup> Posteriormente, Lord comunicó en 1977 la existencia de otro receptor con gran afinidad por las encefalinas, el receptor *delta* ( $\delta$ ).<sup>139</sup> Más recientemente, se propuso el receptor *épsilon* ( $\epsilon$ ) como el lugar de unión de las betaendorfinas. A su vez, diferentes estudios han señalado la existencia de subtipos dentro de estos receptores.<sup>114,159</sup>

Existen diversas formas de denominar a los receptores endógenos. La nomenclatura más usada se basa en símbolos griegos (*mu*, *delta*, *kappa*, *épsilon*, etc). Los biólogos moleculares los rebautizaron como: MOR (*mu*), DOR (*delta*), KOR (*kappa*) y NOR (ORL<sub>1</sub>). En 1996, la IUPHAR (International Union of Pharmacology) estableció otra nomenclatura: OP1 (*delta*), OP2 (*kappa*), OP3 (*mu*) y OP4 (ORL<sub>1</sub>). El descubrimiento de nuevos receptores y la investigación constante de los ya conocidos hace difícil realizar una clasificación completa acorde con todos los autores.<sup>25</sup>

La distribución de los receptores opioides en el SNC y en el periférico se ha descrito con detalle en muchas especies. Se han encontrado densidades altas de estos receptores en áreas del SNC asociadas al procesamiento de información nociceptiva, entre ellas: ADME, sustancia gris periacueductal, núcleo reticular paragigantocelular y núcleo magno del rafe. Estos receptores tienen diferentes perfiles de distribución. Aunque existen semejanzas entre especies, no se puede asumir directamente que un mismo subtipo de receptores tenga idéntica función en todas las especies.<sup>159</sup>

Parece ser que los receptores  $\mu$  opioides están altamente concentrados en las capas superficiales del ADME, mientras que los receptores  $\delta$  se distribuyen de forma más difusa por la sustancia gris de la médula espinal, principalmente en la región cervical y torácica. Por su parte, los receptores  $\kappa$  se encuentran en gran cantidad en las capas superficiales de la región lumbosacra de la médula. Esta densidad decrece en niveles superiores de la médula espinal.<sup>204</sup>

Algunos sistemas orgánicos presentan receptores opioides de forma constitutiva, sin embargo, otras estructuras como la piel y las articulaciones expresan receptores opioides en presencia de procesos inflamatorios. Existen múltiples estudios que demuestran que la inflamación aumenta la potencia de los opioides, efecto que está mediado por los receptores opioides situados a nivel periférico. Parece ser que los receptores opioides



se encuentran en los tejidos inflamados, pero serían las características de la lesión las que regularían el tipo de receptor predominante que intervendría en la respuesta.<sup>178</sup>

La mayor parte de los efectos mediados por los receptores opioides se producen por inhibición de la adenilato ciclasa y la regulación de los canales iónicos de las membranas celulares (sodio  $-Na^+$ , potasio  $-K^+$  y calcio  $-Ca^{++}$ ), disminuyendo de esta forma la excitabilidad neuronal.<sup>159,206</sup>

Los receptores descritos anteriormente tienen una serie de acciones asociadas como son:<sup>1,85,114,239</sup>

- **Receptores  $\mu$ :** se han identificado dos subtipos de este receptor,  $\mu_1$  y  $\mu_2$ . La acción analgésica de los opioides agonistas  $\mu$  está mediada principalmente por los receptores  $\mu_1$  (analgesia supraespinal), aunque los receptores  $\mu_2$  también inducen antinocicepción (analgesia espinal). Los receptores  $\mu_2$  son los responsables de la depresión respiratoria, la inhibición de la motilidad gastrointestinal y la dependencia. Su acción a nivel respiratorio se debe a una disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la hipercapnia. Su efecto sobre la temperatura corporal varía según la especie animal y la dosis de agonista administrada. La hipotermia es el efecto predominante en conejos, perros y monos, mientras se puede observar hipertermia en gatos, cabras, caballos y vacas. En cobayas, ratas y ratones dosis bajas de morfina inducen hipertermia, mientras que dosis altas producen hipotermia. La estimulación de los receptores  $\mu$  también puede provocar bradicardia, hipotensión, miosis, inmunosupresión, cambios en la secreción de hormonas, inhibición de la diuresis, trastornos motores, del apetito, del aprendizaje o de la memoria.
- **Receptores  $\kappa$ :** se han propuesto tres subtipos de receptores  $\kappa$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  y  $\kappa_3$ . Los receptores  $\kappa_1$  inducen analgesia a nivel supraespinal, mientras que los  $\kappa_3$  intervienen en la analgesia espinal. Los agonistas  $\kappa$  provocan disforia, desorientación, miedo, ansiedad, sedación, miosis, moderada depresión respiratoria y tienen efecto diurético.
- **Receptores  $\delta$ :** estos receptores parece que median en la analgesia principalmente a nivel espinal. Existen pruebas que apoyan la existencia de dos tipos de receptores  $\delta$ :  $\delta_1$ , implicados en la modulación del dolor espinal y  $\delta_2$ , activos a nivel supraespinal. Los receptores  $\delta$  producen analgesia, depresión respiratoria, inhibición del tránsito intestinal y están implicados en la integración motriz, el olfato y en funciones cognitivas.
- **Receptores  $\sigma$ :** los receptores sigma no parecen mediar en la antinocicepción. Producen excitación del SNC, ansiedad, taquicardia, taquipnea, delirio, disforia y midriasis.

### 3.II.4. Sistema nervioso autónomo

La parte del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo se denomina sistema nervioso autónomo (SNA), ya que su acción no requiere control consciente. Este sistema regula, en parte o totalmente, la respiración, la circulación, la temperatura corporal, el metabolismo, la sudoración y las secreciones de algunas glándulas endocrinas. Esta funcionalidad global del SNA permite mantener el medio interno del organismo dentro de unos límites cuidadosamente definidos.<sup>86,103,232</sup>

#### 3.II.4.1. Organización del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso se divide en dos partes: el sistema nervioso central (SNC) constituido por el encéfalo y la médula espinal y el sistema nervioso periférico formado por los nervios propiamente dichos y los ganglios periféricos. Además, tenemos que diferenciar el sistema nervioso cerebroespinal del vegetativo o autónomo.<sup>199</sup>

Los nervios cerebroespinales se relacionan directamente con el SNC, al cual se dirigen desde el receptor o del cual parten hacia el órgano efector sin sufrir interrupción en ninguno de los casos. Junto con el encéfalo y la médula forman el sistema nervioso cerebroespinal, que informa al organismo sobre los procesos que ocurren en el mundo exterior, interviene en funciones de rango superior y en la locomoción.<sup>67,199</sup>

Las fibras del sistema nervioso vegetativo o autónomo están interrumpidas al menos una vez por una sinapsis fuera del SNC. El SNA se activa principalmente por centros localizados en la médula espinal, tronco del encéfalo e hipotálamo. A su vez, zonas de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, pueden transmitir impulsos a los centros informativos e influir sobre el control autónomo. El SNA opera con frecuencia por medio de reflejos viscerales, es decir, señales sensitivas que penetran en los ganglios autónomos, en el tronco encefálico o en el hipotálamo y que pueden desencadenar respuestas reflejas que son enviadas directamente a los órganos viscerales para controlar su actividad.<sup>86,103,199</sup>

Las señales autónomas eferentes se transmiten a las distintas regiones del organismo mediante dos subdivisiones denominadas sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP).<sup>86,103,232</sup>

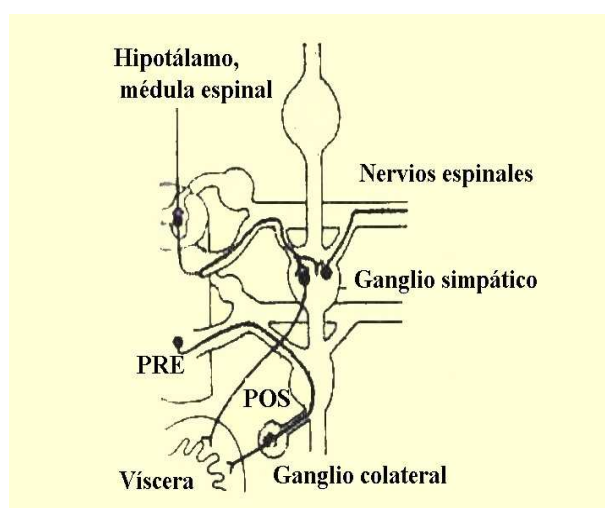
Tanto las terminaciones nerviosas simpáticas como las parasimpáticas se extienden a casi todos los órganos internos. Las acumulaciones de cuerpos celulares de estas neuronas se denominan ganglios autónomos o vegetativos. La neurona que tiene su cuerpo celular en el SNC y termina con su axón en el ganglio autónomo se denomina neurona preganglionar y la neurona que tiene su cuerpo celular en el ganglio y termina con su axón en los efectores

se denomina neurona postganglionar. Las neuronas terminales de estos dos sistemas están situadas fuera del SNC.

Estos dos sistemas autónomos presentan diferencias importantes, que se pueden establecer atendiendo fundamentalmente a tres criterios: el origen de las neuronas preganglionares en el SNC, la posición topográfica de los ganglios autónomos y los neurotransmisores que actúan sobre los efectores.<sup>86</sup>

### 3.II.4.1.a. Anatomía del sistema nervioso simpático

El SNS y la médula adrenal no son esenciales para la vida en un ambiente controlado. Sin embargo, en situaciones de estrés sus funciones se hacen evidentes ya que regulan la temperatura corporal, la glucemia, compensan trastornos vasculares y la privación de oxígeno e intervienen en la respuesta a la fatiga y al ejercicio.<sup>86</sup>



**Figura 3: Esquema del sistema nervioso simpático**

PRE, neurona preganglionar; POS, neurona postganglionar

Fuente: Cunningham JG. Fisiología Veterinaria. Ed Interamericana McGraw-Hill. 1992.

El SNS emerge de las células de las columnas latero-mediales del primer segmento medular torácico hasta el cuarto o quinto segmento lumbar. Sus axones pasan a través de las raíces nerviosas y hacen sinapsis en los ganglios simpáticos con las células nerviosas postganglionares. Existen tres tipos de ganglios simpáticos: vertebral, prevertebral y terminal. De entre ellos, los más importantes son los ganglios vertebrales. Son pares y se distribuyen en cadenas laterales, paralelas a la columna vertebral. Estas cadenas se conectan entre ellas por medio de troncos nerviosos y, a su vez, a la médula espinal y nervios espinales por medio de ramas comunicantes.<sup>232</sup> Además de

estos ganglios pares, existen ganglios impares en las regiones abdominal y pélvica, en las cuales terminan los axones de las neuronas preganglionares de ambas mitades de la médula espinal.<sup>86</sup>

Esta distribución ganglionar da lugar a que las fibras simpáticas preganglionares después de abandonar el SNC puedan seguir diferentes cursos:<sup>86,103</sup>

- Hacer sinapsis con neuronas postganglionares en el ganglio en el que penetra.
- Recorrer la cadena ganglionar, craneal o caudalmente, y hacer sinapsis en otros ganglios más alejados de su origen.
- Avanzar distancias variables a través de la cadena ganglionar y, por medio de uno de los nervios que salen de la cadena, llegar a un ganglio impar.

Las neuronas postganglionares sobre las que hacen sinapsis las neuronas preganglionares de origen medular torácico inervan los órganos del cráneo, tórax, cavidad abdominal y extremidades anteriores. Las neuronas postganglionares que hacen sinapsis con neuronas preganglionares de origen lumbar inervan la cavidad pélvica y las extremidades posteriores.<sup>86</sup>

Los órganos efectores del SNS son los músculos lisos de todos los órganos (vasos sanguíneos, intestino, órganos excretores, pelo y pupilas), el músculo cardíaco y algunas glándulas. El SNS tiene un efecto excitador sobre la musculatura lisa de los vasos, del pelo, de los esfínteres intestinales, de los órganos excretores y de las pupilas, y un efecto inhibitor sobre la musculatura lisa de las vías respiratorias, así como también sobre las glándulas digestivas y de las vías respiratorias.

Existen, a su vez, fibras nerviosas simpáticas preganglionares que recorren, sin hacer sinapsis, toda la cadena ganglionar a través de los nervios espláncnicos para proyectarse finalmente en la médula adrenal. Ésta es un ganglio simpático transformado que se compone de neuronas postganglionares modificadas. Cuando se excitan las neuronas preganglionares, la médula adrenal segrega epinefrina y norepinefrina directamente en el torrente sanguíneo.<sup>51,86,103</sup>

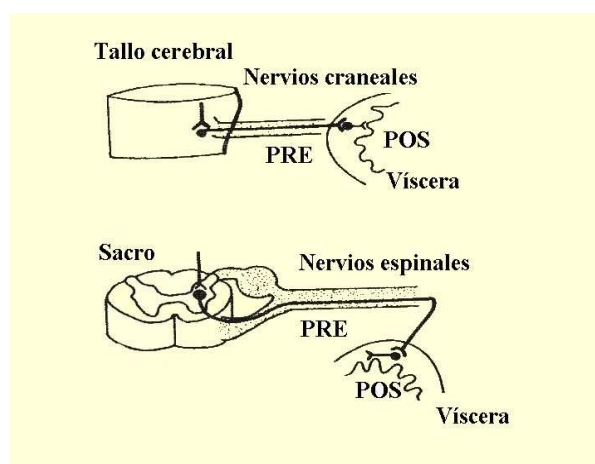
#### **3.II.4.1.b. Anatomía del sistema nervioso parasimpático**

El SNP interviene en la conservación de energía y mantenimiento de la función orgánica. Disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial, estimula los movimientos y las secreciones gastrointestinales, ayuda a la absorción de nutrientes, protege la retina de la luz excesiva y evacua la vejiga y el recto.<sup>86</sup>

Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares del SNP se sitúan en el tallo cerebral y en la médula espinal en su porción sacra. Las fibras de la

porción craneal abandonan el SNC siguiendo varios nervios craneales, principalmente: el III (oculomotor), VII (facial) y X (vago). Así mismo, las fibras que tienen su origen en la médula espinal a nivel sacro forman parte del segundo o el tercer nervio espinal sacro.<sup>86,232</sup>

El SNP al igual que el SNS, tiene neuronas preganglionares y postganglionares. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las fibras preganglionares parasimpáticas recorren sin interrupción todo el trayecto hasta el órgano que inervan. Allí, en la pared del órgano, están situadas las neuronas postganglionares, con las que las fibras preganglionares establecen sinapsis.<sup>86,103</sup>



**Figura 4: Esquema del sistema nervioso parasimpático**  
PRE, neurona preganglionar; POS, neurona postganglionar

Fuente: Cunningham JG. Fisiología Veterinaria. Ed Interamericana McGraw-Hill. 1992.

Aproximadamente el 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas se concentran en los nervios vagos (X par craneal), que recorren las regiones torácicas y abdominales del organismo. Estos nervios proporcionan inervación parasimpática al corazón (inhibición), pulmones (broncoconstricción y vasodilatación pulmonar), esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y la parte superior de los uréteres.<sup>103,232</sup>

Las fibras del III par craneal se dirigen a los esfínteres pupilares y músculos ciliares del ojo. Por su parte, las fibras del VII par alcanzan las glándulas lacrimales, nasales y submandibulares y las del IX par, la parótida.

Las fibras parasimpáticas sacras salen de la médula espinal formando los nervios pélvicos que, a su vez, originan el plexo pélvico y terminan en los ganglios de éste. Las fibras postganglionares se distribuyen por las vísceras de la cavidad pelviana y por los órganos genitales externos contribuyendo al

mantenimiento de la actividad refleja de la micción, defecación y función sexual.<sup>86,103</sup>

### 3.II.4.2. Características básicas del funcionamiento del sistema nervioso autónomo

La transmisión de impulsos entre dos neuronas, de igual forma que entre neuronas y efectores, se resuelve en su mayor parte químicamente. Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan como sustancias transmisoras sinápticas acetilcolina o norepinefrina. Se dice que las que secretan acetilcolina son colinérgicas y las que secretan norepinefrina son adrenérgicas.<sup>51,103</sup>

Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas, tanto en el SNS como en el SNP. Todas o casi todas las neuronas postganglionares parasimpáticas son también colinérgicas. Sin embargo, la mayor parte de las neuronas postganglionares simpáticas son adrenérgicas. Aunque, esto no es totalmente cierto debido a que las fibras postganglionares simpáticas de las glándulas sudoríparas, de los músculos piloerectores y unos pocos vasos sanguíneos son colinérgicas. Estas sustancias actúan, a su vez, sobre los distintos órganos para producir los respectivos efectos simpáticos y parasimpáticos. Es por todo esto que la acetilcolina se denomina transmisor parasimpático y la norepinefrina, transmisor simpático.<sup>103,232</sup>

En el caso de la médula adrenal, los axones preganglionares liberan acetilcolina mientras que las neuronas postganglionares vestigiales secretan epinefrina y norepinefrina al torrente sanguíneo.<sup>51</sup>

La acetilcolina, una vez secretada por la terminación nerviosa colinérgica, persiste en el tejido unos pocos segundos y después es escindida por enzimas de tipo acetilcolinesterasa. Por su parte, la norepinefrina también permanece activa durante unos pocos segundos, salvo la secretada por las glándulas suprarrenales que se mantiene activa hasta que difunden a algún tejido. Su degradación es llevada a cabo por enzimas catecol-o-metiltransferasa.<sup>103</sup>

Los neurotransmisores liberados por las terminaciones nerviosas, tanto adrenérgicas como colinérgicas, son sintetizados a partir de precursores mediante una o varias reacciones enzimáticas. Los precursores de estos neurotransmisores son captados por las neuronas a partir del medio extracelular por mecanismos de transporte activo. La síntesis del neurotransmisor se realiza en organoides especializados de la neurona a nivel del citoplasma, denominados vesículas (en el caso de la acetilcolina) o gránulos (en el caso de noradrenalina). Las vesículas o gránulos son transportados por el axón desde el soma a las terminaciones neuronales mediante un sistema contráctil de microfilamentos.<sup>86</sup>

La propagación del impulso nervioso por la neurona despolariza la membrana del axón, aumentando su permeabilidad para el  $\text{Ca}^{++}$ . La entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la terminación nerviosa facilita el desplazamiento de las vesículas o gránulos hacia la membrana del axón y la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico mediante un proceso de exocitosis. Es entonces cuando el neurotransmisor difunde hacia la membrana postsináptica, fijándose a los receptores.<sup>86,103</sup>

Como hemos indicado anteriormente, los transmisores secretados a nivel de las terminaciones nerviosas deben unirse a receptores muy específicos de las células efectoras para estimular al órgano efector. Estos receptores se sitúan en la parte externa de la membrana celular, ligados como grupo prostético a una molécula proteica que atraviesa toda la membrana. Cuando el transmisor se une al receptor, se producen cambios en la conformación proteica, lo que puede provocar:<sup>86,103</sup>

- **Modificación de la permeabilidad de la membrana:** debido a que la proteína receptora forma parte de la membrana celular, al producirse un cambio en su conformación, se abren o cierran canales iónicos a través de los intersticios de las propias moléculas proteicas. De esta forma, la permeabilidad de la membrana celular se verá modificada. Así, es frecuente que se abran canales para el  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  o ambos iones, lo que permite la rápida penetración de éstos al interior de la célula, provocando una despolarización de la membrana y excitando a la célula. En otras ocasiones, se abren canales de  $\text{K}^+$ , permitiendo que este ión salga de la célula produciendo la inhibición celular.
- **Alteración de las enzimas intracelulares:** otra forma de actuación por parte del receptor es activando o inactivando una enzima (u otra sustancia química intracelular) en el interior de la célula, desencadenando una respuesta. Dicha enzima, con frecuencia, está ligada a la proteína receptora. Así, por ejemplo, la unión de la epinefrina a su receptor aumenta la actividad de la enzima adenilato ciclasa en el interior celular, formándose monofosfato adenosina cíclico (AMPc). El AMPc puede iniciar a su vez otra gran variedad de acciones.

Por tanto, es fácil comprender como las sustancias transmisoras del SNA pueden producir inhibición en unos órganos o excitación en otros. Esto está determinado habitualmente por la naturaleza de la proteína receptora en la membrana celular y el efecto de la unión del transmisor al receptor.

#### **3.II.4.2.a. Receptores de la acetilcolina**

La acetilcolina activa dos tipos de receptores: los muscarínicos y los nicotínicos. La razón de estos nombres es que la muscarina, sustancia que procede de setas venenosas, activa sólo a los receptores muscarínicos,

mientras que la nicotina sólo activa a los nicotínicos. Sin embargo, la acetilcolina estimula a ambos.<sup>51</sup>

Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas postganglionares del SNP, así como, en las neuronas colinérgicas postganglionares del SNS. Existen tres tipos de receptores muscarínicos:<sup>103,232</sup>

- Los M1 se localizan en sinapsis colinérgicas en el SNC, principalmente en el hipocampo, ganglios simpáticos y en terminaciones nerviosas.
- Los receptores M2 están localizados en terminaciones postganglionares parasimpáticas del corazón y del músculo liso. La activación de estos receptores da lugar a bradicardia y a una disminución de la fuerza de contracción cardíaca.
- Los receptores M3 se encuentran principalmente en las glándulas exocrinas y musculatura lisa.

A su vez, los receptores nicotínicos se hallan en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y postganglionares, tanto del SNS como del SNP.<sup>86,103</sup>

#### **3.II.4.2.b. Receptores adrenérgicos**

Dentro de los receptores adrenérgicos destacan los  $\alpha$  y  $\beta$ . A su vez, los receptores  $\alpha$  adrenérgicos se han identificado y clasificado en dos familias:  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , con varios subtipos diferentes.<sup>51</sup> Mientras que en los receptores  $\beta$  podemos distinguir los subtipos  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 3$ .

Los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos se encuentran en el SNC y en la periferia. Son responsables principalmente de la vasoconstricción y del aumento de la presión arterial. También inducen excitación, inquietud, aumento de la actividad motora y aumento de la vigilia. Hasta hoy se han descrito tres subpoblaciones de receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos:  $\alpha 1D$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1A$ .<sup>232</sup>

Los receptores  $\alpha 2$  adrenérgicos también están distribuidos por el SNC y la periferia y existen distintas subpoblaciones dentro de ellos. Pueden clasificarse en presinápticos y postsinápticos. Los presinápticos se sitúan en terminaciones simpáticas noradrenérgicas y en algunas fibras parasimpáticas. Al activarse provocan una disminución en la liberación de neurotransmisores, dificultando la transmisión del estímulo doloroso. En cuanto a los receptores  $\alpha 2$  postsinápticos, su estimulación incrementa la vasoconstricción y aumenta la liberación de la hormona GH, lo que disminuye la liberación de acetilcolina, insulina o vasopresina. La activación de estos receptores también disminuye la lipólisis e incrementa la agregación plaquetaria.<sup>94,232</sup>



Los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos suprimen o disminuyen la transmisión del impulso nervioso por parte de la neurona mediante la activación de proteínas G localizadas en la membrana celular. La activación de estas proteínas G da lugar, a su vez, a la activación de un segundo mensajero (inhiben la adenilato ciclasa, lo que provoca un descenso en los niveles de AMPc) o alteran la permeabilidad de ciertos canales iónicos.<sup>232</sup>

Además, como ya comentamos, en los mamíferos encontramos los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Dentro de ellos podemos distinguir dos subtipos principales:  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , cuya localización y abundancia varía en los diferentes tipos de tejidos. Los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  predominan en el corazón y en la corteza cerebral, mientras que los  $\beta_2$  son más abundantes en el pulmón y en el cerebelo. La administración de agonistas de receptores  $\beta_1$  provoca un aumento del inotropismo miocárdico (aumento de la contractilidad), del lusitropismo (relajación diástolica), del cronotropismo (frecuencia cardíaca) y del dromotropismo (conducción eléctrica). Por su parte, de entre los principales efectos de los receptores  $\beta_2$  destacan la relajación del músculo liso en el sistema vascular esquelético, en la vejiga urinaria, útero y tracto gastrointestinal. Más recientemente, se han identificado receptores adrenérgicos  $\beta_3$ , que desempeñan cierto papel, aún no muy claro, en la lipólisis y en la regulación del metabolismo.<sup>98,103</sup>



### 3.III. ANESTESIA LOCAL Y REGIONAL EN EL GANADO VACUNO

El término anestesia procede del griego (“*anaesthesia*”) y significa “insensibilidad”. Hace referencia a la pérdida total de las sensaciones corporales en un área orgánica o en su totalidad, inducida por un fármaco o una combinación de ellos que deprimen la actividad del tejido nervioso, ya sea de forma local, regional o general.<sup>155,232</sup>

La anestesia general se puede definir como un proceso reversible por el cual se logra relajación muscular, hipnosis, analgesia y ausencia de reflejos mediante el uso de un agente o una combinación de varios.<sup>95</sup>

Los bovinos domésticos no son los pacientes ideales para ser sometidos a una anestesia general y, hoy en día, son bien conocidos los problemas que puede generar el aplicar en ellos una anestesia de este tipo. La mayor parte de estos problemas están asociados a la excesiva salivación, a la regurgitación y al peligro de inhalar sustancias procedentes del rumen. La fermentación de las sustancias contenidas en el rumen y la mala eliminación de los gases podría dar lugar a timpanismo. Por otra parte, cuando el animal está tumbado, el peso de las vísceras abdominales y su contenido impiden el movimiento normal del diafragma en la inspiración, por lo que la respiración tiende a ser superficial, rápida e ineficiente. Además, se pueden producir daños musculares o nerviosos debidos a los decúbitos prolongados.<sup>155,221,232</sup>

Por todo lo descrito anteriormente, la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos en esta especie se realizan con el animal de pie. Es por esto que la anestesia local y regional se ha convertido en el método anestésico más utilizado en bovinos domésticos debido a su seguridad, a su bajo coste y a que proporciona una pérdida reversible de sensaciones dolorosas en el área deseada.<sup>48,54,204,221</sup>

Se puede definir la anestesia local o regional como la pérdida de sensaciones dolorosas en un área limitada del cuerpo con mínimos efectos en el resto del organismo. La anestesia local consiste en la inyección de un anestésico local en el punto donde se va a realizar la cirugía. Mientras que, la anestesia regional se consigue al depositar anestésicos en la periferia de los nervios mayores produciendo así, la pérdida de sensación y parálisis del área del cuerpo inervada por ese nervio.

Las ventajas de la anestesia regional frente a la anestesia general se basan en que apenas se necesita equipamiento y que existe un riesgo mucho menor de producir toxicidad y efectos secundarios negativos.<sup>44,204,221,232</sup>

Dentro las técnicas anestésicas locales y regionales más populares destacan:<sup>95</sup>

- **Anestesia superficial o tópica:** la anestesia de la piel o de las membranas mucosas se consigue mediante la aplicación del fármaco directamente sobre el área deseada.
- **Anestesia por infiltración:** con este método se afectan las terminaciones nerviosas de la zona deseada. El anestésico se puede administrar a nivel intradérmico, subcutáneo o intramuscular.
- **Anestesia de conducción:** la técnica consiste en inyectar alrededor de los troncos nerviosos un anestésico local con el fin de bloquear las respuestas tanto motoras como sensitivas de dicho tronco nervioso.
- **Anestesia regional intravenosa:** con esta técnica se consigue una buena anestesia de la parte distal de las extremidades.
- **Anestesia raquídea:** se trata de una técnica de anestesia regional consistente en la administración de soluciones anestésicas dentro del conducto raquídeo.
- **Anestesia subaracnoidea:** se basa en la administración del anestésico entre la aracnoides y la piamadre, de forma que dicho anestésico entra en contacto directo con el líquido cefalorraquídeo.
- La inyección dentro del conducto medular, pero por encima de la duramadre se denomina **anestesia epidural o extradural**.

A la hora de elegir la técnica más adecuada deben ser considerados una serie de factores tales como:<sup>205,221,232</sup>

- Lugar, naturaleza y tiempo estimado de duración de la cirugía.
- Especie, temperamento y estado de salud del paciente.
- Requerimientos especiales de la anestesia, tales como mínima depresión fetal durante una cesárea.
- Habilidad y experiencia del veterinario a la hora de aplicar la técnica.
- Economizar tiempo y materiales.

Así mismo, las características ideales que debe cumplir un anestésico local para ser utilizado con seguridad son:<sup>95,185</sup>

- Capacidad para producir parálisis reversible en los nervios sensitivos.
- Corto período de latencia.
- No crear hábito.
- Hidrosolubilidad y pH cercano al 7, para no dañar los tejidos.
- Toxicidad general mínima.
- Capacidad de absorción lenta, para que su toxicidad general no sea peligrosa y su acción local sea larga.
- No producir hiperestesia local al desaparecer de los tejidos.
- Ser estable a temperatura ambiente e inalterable por la luz.

### 3.III.1. Anestesia local y regional para una laparotomía en el bovino con el animal de pie

A la hora de realizar una laparotomía a nivel de la fosa paralumbar en los bovinos domésticos con el animal de pie, las técnicas anestésicas locales y regionales posibles son:<sup>155,184,221</sup>

- Infiltración de la línea de incisión (lineal o en L invertida).
- Anestesia paravertebral proximal.
- Anestesia paravertebral distal.
- Anestesia epidural dorsolumbar segmentaria.
- Anestesia subaracnoidea toracolumbar segmentaria.

Cualquiera de estas técnicas nos permite realizar intervenciones quirúrgicas a nivel abdominal tales como: ruminotomía, cecotomía, corrección del desplazamiento de cuajar, obstrucción intestinal, vólvulo, cesárea, ovariectomía, biopsia hepática y renal, etc.

A continuación vamos a hablar brevemente de cada una de estas técnicas.

#### 3.III.1.1. Anestesia por infiltración

##### 3.III.1.1.a. Infiltración anestésica lineal

Mediante una aguja de 18G (con una longitud de 3,8 a 7,6 cm) se realizan varias inyecciones subcutáneas de aproximadamente 1 mililitro (ml) de lidocaína al 2% a lo largo de la línea de incisión, separadas por 1 ó 2 cm. Posteriormente, se infiltran las capas musculares y el peritoneo parietal con inyecciones sucesivas en profundidad, depositando entre 10 y 15 ml de anestésico local en cada aplicación.<sup>155,221,232</sup>

Se trata de una técnica muy sencilla de aplicar, con la que conseguimos insensibilizar la piel, capas musculares y peritoneo parietal a lo largo de la línea de incisión.<sup>221,232</sup> Sin embargo, presenta una serie de complicaciones e inconvenientes tales como:<sup>155</sup>

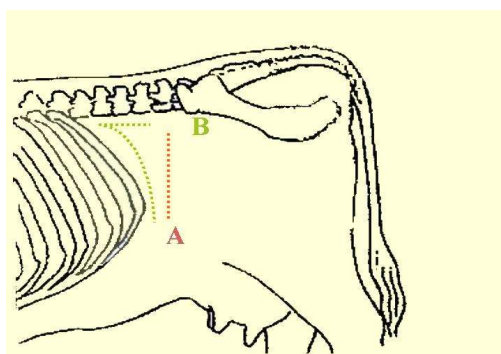
- Requiere de grandes volúmenes de anestésico local (que puede llegar a ser tóxico).
- Proporciona una analgesia y relajación muscular incompleta en las capas profundas de la pared abdominal (sobre todo a nivel del peritoneo).
- Pueden formarse hematomas, e incluso, interferir en la cicatrización.

### 3.III.1.1.b. Infiltración anestésica en L invertida

El anestésico local se inyecta en los tejidos que rodean la zona caudodorsal de la última costilla y ventrolateral de las apófisis transversas lumbares (hasta L4) en el lado de la laparotomía. Se emplea una aguja de 18G con una longitud de 7.5 cm y se aplica un volumen de 100 ml de lidocaína al 2%.<sup>221</sup>

Con esta técnica se consigue insensibilizar la zona en la que se va a realizar la laparotomía, pero al no aplicarse el anestésico sobre la misma línea de incisión, se reduce el riesgo de hematomas y no interfiere en la cicatrización.<sup>221,232</sup>

Las desventajas e inconvenientes que plantea la infiltración anestésica en L invertida son similares a los de la infiltración anestésica lineal.<sup>155</sup>



**Figura 5: Anestesia por infiltración para laparotomía en el ganado vacuno**

A, infiltración anestésica lineal y B, infiltración anestésica en “L” invertida

Fuente: Elaboración propia.

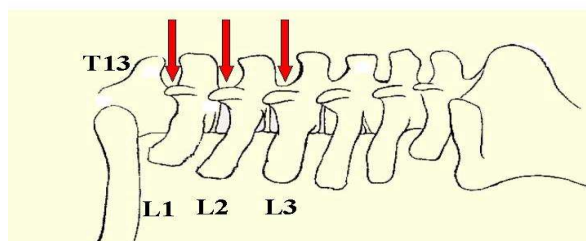
### 3.III.1.2. Anestesia paravertebral proximal

También llamada *técnica de Farquharson*. Se emplea de forma habitual en el ganado vacuno y permite insensibilizar las ramas dorsales y ventrales de los nervios espinales T13, L1 y L2. Si se bloquea L3 existe riesgo de ataxia e incluso decúbito en el animal.<sup>75,221</sup>

Para poder llevar a cabo esta anestesia ha de localizarse la apófisis transversa de L1. El punto de entrada de la aguja será por delante de esta apófisis y a unos 5 cm de la línea media. Se emplea una aguja de 14G (1,25 cm de longitud) que permite el paso a otra de 18G (de entre 12,5 y 15 cm de largo). Se introduce verticalmente, atravesando el ligamento intertransverso y se depositan 15 ml de lidocaína al 2% por debajo de él para insensibilizar la rama ventral de T13. A continuación, se retira la aguja por encima de

dicho ligamento y se aplican 5 ml de anestésico local para bloquear la rama dorsal.<sup>232</sup>

Posteriormente, se realiza la misma operación por delante de las apófisis transversas de L2 y L3 para insensibilizar los nervios espinales L1 y L2 respectivamente.<sup>221,232</sup>



**Figura 6: Anestesia paravertebral proximal (técnica de Farquharson)**

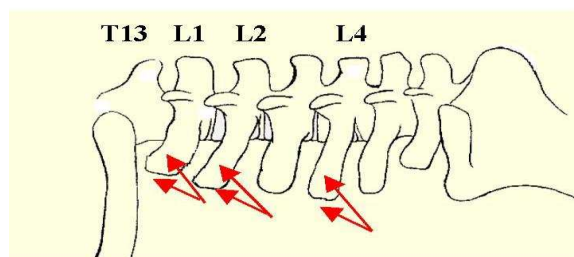
Fuente: Elaboración propia.

Con esta técnica se consigue anestesia del flanco del lado en el que se va a realizar la laparotomía, con un buen grado de analgesia y relajación muscular.<sup>155,221</sup> Como inconvenientes más importantes cabe destacar que se trata de un procedimiento difícil de realizar en animales engrasados, existe riesgo de perforar vasos sanguíneos (aorta, cava) y puede provocar decúbito en el animal.<sup>155</sup>

### 3.III.1.3. Anestesia paravertebral distal

También llamada *técnica de Magda, Cakala o Cornell*. Las ramas dorsales y ventrales de los nervios espinales T13, L1 y L2 se desensibilizan con este procedimiento. El área anestesiada se corresponde con el flanco en el que se aplica y la analgesia y la relajación muscular que se obtienen son óptimas.<sup>24,232</sup>

Para llevarla a cabo se introduce una aguja de 18G (7,5 cm de longitud) por debajo de la apófisis transversa de L1, aplicando 15 ml de lidocaína al 2% en forma de abanico. Se retira la aguja y se sitúa dorsal y caudalmente a dicha apófisis transversa. A este nivel se depositan 5 ml de anestésico. Esta misma operación se repite a nivel de L2 y L4.<sup>155,221</sup>



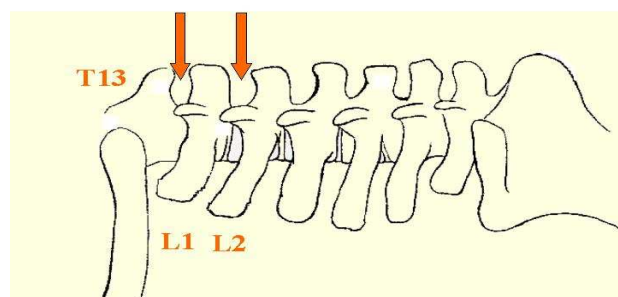
**Figura 7: Anestesia paravertebral distal (técnica de Magda, Cakala o Cornell)**

Fuente: Elaboración propia.

El gran inconveniente que presenta esta técnica es su eficacia variable, debido a las diferencias anatómicas que existen entre individuos en cuanto a la localización de los nervios.<sup>155</sup>

### 3.III.1.4. Infiltración epidural dorsolumbar segmentaria

Fue descrita por primera vez 1948 y también es conocida como *bloqueo de Arthur*. No es una técnica sencilla y el animal tiene que estar totalmente inmovilizado durante el proceso. Consiste en depositar el agente anestésico (entre 5 y 8 ml de lidocaína al 2%, con una aguja de 18G y 11,5 cm de longitud) en el espacio epidural existente entre las vértebras L1 y L2, o menos frecuentemente, entre la última torácica y la primera lumbar para conseguir desensibilizar las raíces nerviosas T13, L1, L2 que emergen de la médula espinal y que están recubiertas por la duramadre. Se consigue así un cinturón de anestesia alrededor del tronco, incluyendo ambos flancos del animal, mientras se mantiene el control de los miembros posteriores.<sup>221,232</sup>



**Figura 8: Anestesia epidural dorsolumbar segmentaria**

Zona de aplicación a nivel de T13-L1 ó L1-L2

Fuente: Elaboración propia.



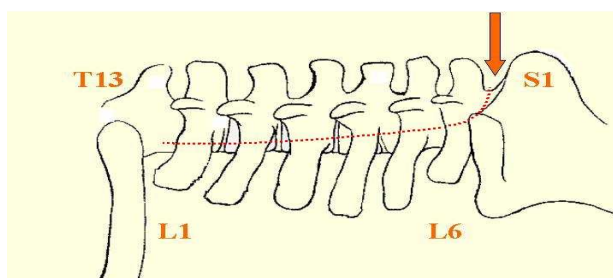
Las ventajas de esta técnica sobre la anestesia paravertebral distal o proximal son que solamente se necesita una única inyección y que con pequeñas cantidades de anestésico se consigue una anestesia y relajación uniforme en la piel, musculatura y peritoneo.<sup>221</sup>

Sin embargo, existen complicaciones muy serias asociadas a esta técnica que incluyen: daños en la médula espinal y en la vasculatura, pérdida del control motor de los miembros posteriores y alteraciones sistémicas tales como bradicardia e hipotensión debidas a una sobredosis o a una inyección errónea a nivel subaracnoideo.<sup>219</sup>

### 3.III.1.5. Anestesia subaracnoidea toracolumbar segmentaria

Esta técnica induce una rápida analgesia (a los 5 minutos de su aplicación) empleando una pequeña cantidad de anestésico (1 ó 2 ml de lidocaína al 2%) en ambos flancos con el animal de pie.<sup>218,212,221,232</sup>

Requiere de una buena contención del animal y una buena asepsia para poder introducir un catéter con fiador en el espacio subaracnoideo a nivel lumbosacro (L6-S1). A continuación, se hace avanzar hasta las vértebras T13-L1 y se deposita el anestésico de forma paulatina.<sup>221</sup>



**Figura 9: Anestesia subaracnoidea toracolumbar segmentaria**

A nivel de L6-S1 se introduce el catéter, que avanza hasta T13-L1

Fuente: Elaboración propia.

Entre los inconvenientes de este procedimiento destaca el hecho de que la anestesia no es constante, es decir, a veces no se consigue analgesia en ambos flancos. Además, puede provocar meningitis, ataxia e incluso, decúbito.<sup>28,232</sup>

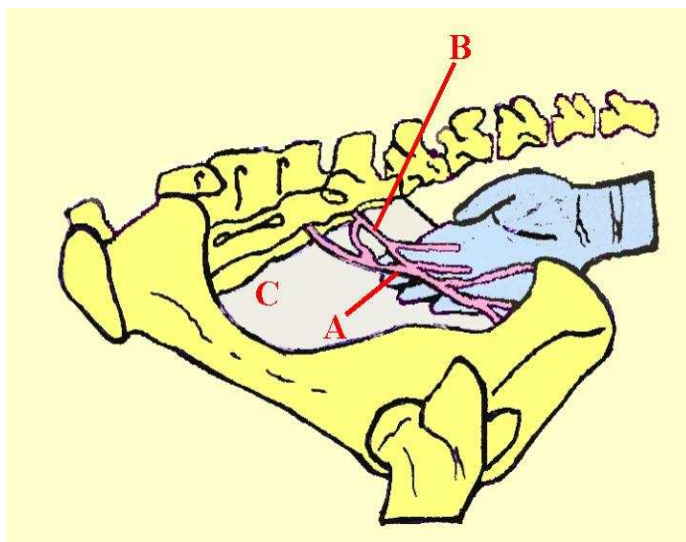
### 3.III.1.6. Anestesia para procedimientos obstétricos y alivio del tenesmo rectal

La desensibilización del nervio pudendo y la anestesia epidural caudal se emplean de forma habitual en rumiantes para manipulaciones obstétricas, intervenciones quirúrgicas caudales y como tratamiento del tenesmo rectal. Sin embargo, estas técnicas no resultan eficaces en la especie porcina.<sup>155,221,232</sup>

#### 3.III.1.6.a. Insensibilización del nervio pudendo interno

Se trata de un procedimiento que presenta cierta dificultad a la hora de aplicarse pero que proporciona una anestesia prolongada (entre tres y seis horas). Con esta técnica se bloquean los nervios pudendo interno, rectal caudal y esplácnico pelviano.<sup>232</sup>

Para poder realizar esta técnica hay que localizar el agujero ciático menor (en el ligamento sacrociático) mediante palpación rectal. El nervio pudendo interno se sitúa dorsalmente a la arteria pudenda, presente en esta fosa. Desde el exterior y a través de la piel, se hace pasar una aguja de 18G (9,3 cm de longitud) depositando 15 ml de lidocaína al 2% alrededor del nervio. Se retira la aguja caudodorsalmente 2 ó 3 cm y se inyectan 10 mililitros de anestésico para bloquear el nervio esplácnico pelviano. Este procedimiento se repite al otro lado de la pelvis.<sup>221,232</sup>



**Figura 10: Infiltración del nervio pudendo interno**  
A, nervio pudendo interno; B, nervio esplácnico pélvico; C, ligamento sacrociático

Fuente: Elaboración propia.

### 3.III.2. Anestesia epidural

Esta técnica consiste en la inyección de anestésicos en el espacio epidural de la médula espinal, a nivel de la región lumbosacra o en el primer o segundo espacio intercoxígeo, en cuyo caso la anestesia se denomina caudal. El fármaco administrado va a actuar principalmente sobre las raíces nerviosas raquídeas, pudiendo también tener efecto sobre la médula espinal y los nervios paravertebrales.<sup>26,38,155,221,232</sup>

La técnica está bien realizada cuando al traccionar sobre el émbolo de la jeringuilla no se aprecia sangre ni líquido cefalorraquídeo, pues esto nos indicaría que hemos atravesado accidentalmente los vasos sanguíneos del plexo venoso o la duramadre respectivamente.<sup>155,221,232</sup>

Para confirmar que la punta de la aguja está situada correctamente en el espacio epidural existen varios métodos descritos en los que nos podemos basar:<sup>106,130,134</sup>

- **Prueba del silbido:** la colocación apropiada de la aguja en el espacio epidural produce un “silbido” característico.
- **Pérdida de resistencia:** una vez que la aguja está posicionada en el espacio epidural, es posible administrar con una jeringa alrededor de 2 ml de aire o solución salina sin observar resistencia a su aplicación.
- **Escape de aire:** cuando la punta de la aguja está en el espacio epidural, es posible inyectar de 0,5 a 2 ml de aire sin resistencia ni escape visible al tejido subcutáneo. Un abultamiento de aire en la piel que rodea al punto de inyección de la aguja significa que no penetró en el ligamento amarillo. Así mismo, si se inyecta aire en el espacio epidural es posible aspirar al menos una porción del mismo.
- **Técnica de la gota colgante:** esta técnica se practica mejor antes de atravesar el ligamento amarillo. Se avanza la aguja hasta un punto cercano al ligamento, se extrae el fiador y se llena la luz de la aguja con solución salina hasta que el líquido rebosa. Cuando el bisel de la aguja penetra en el espacio epidural la presión negativa dentro del mismo hace que se aspire la gota de líquido a través de la aguja.

#### 3.III.2.1. Anestesia epidural caudal

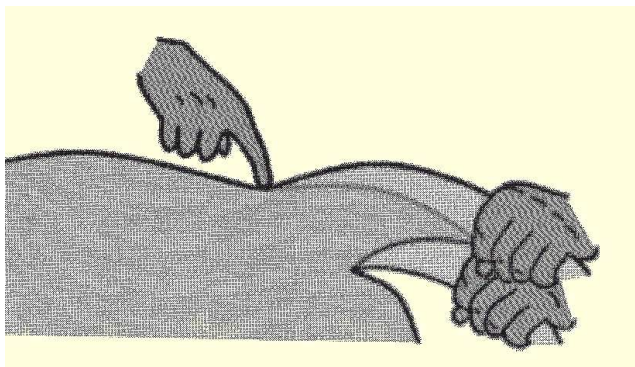
La anestesia epidural caudal es una técnica que se utiliza de forma rutinaria en el ganado vacuno. El punto donde se inserta la aguja es en el espacio sacrocoxígeo (S5-Co1) o, más comúnmente, en el primer espacio intercoxígeo (Co1-Co2). Este último punto es el más utilizado por tener mayores dimensiones, ser de fácil acceso y ser el más sencillo de localizar, incluso en animales engrasados. A este nivel se localizan solamente los nervios coxígeos, el “filium” terminal, algunos vasos sanguíneos, grasa epidural y tejido conectivo. Sin embargo, estas estructuras no se dañan

fácilmente si la técnica se realiza de forma aséptica y adecuada. Para que no se altere la función motora de los miembros posteriores no se deben bloquear más que los tres últimos pares de nervios sacros.<sup>29,92,221,232</sup>

### **3.III.2.1.a. Aplicación de la anestesia epidural caudal**

El primer paso a la hora de realizar una anestesia epidural será localizar el punto de inserción de la aguja a nivel del primer espacio intercoxígeo (Co1-Co2), para lo cual existen diferentes técnicas:<sup>104,232</sup>

- Agarrar la cola, subirla y bajarla. La primera articulación que se hace visible caudalmente al sacro es el primer espacio intercoxígeo. Por el contrario, el espacio sacrocoxígeo no es móvil y suele estar calcificado en el ganado vacuno a partir de los 8 años.
- Mirando al animal de pie, desde atrás, se observa la línea de la grupa y la prominencia del sacro. Si continuamos observando en dirección caudal, la siguiente prominencia que se observa es el proceso espinoso de la primera vértebra coxígea. El punto de inyección será la depresión inmediatamente posterior a dicho proceso espinoso.
- Otra forma consiste en palpar la prominencia posterior de la tuberosidad isquiática a ambos lados, escogiendo un punto por delante a unos 10 cm. Se dibuja una línea que pase por estos dos puntos y otra línea por los procesos espinosos de las vértebras coxígeas. El punto de encuentro de estas dos líneas imaginarias será, a su vez, el punto de entrada de la aguja al espacio epidural.



**Figura 11: Localización del primer espacio intercoxígeo móvil en la vaca mediante bombeo de la cola**

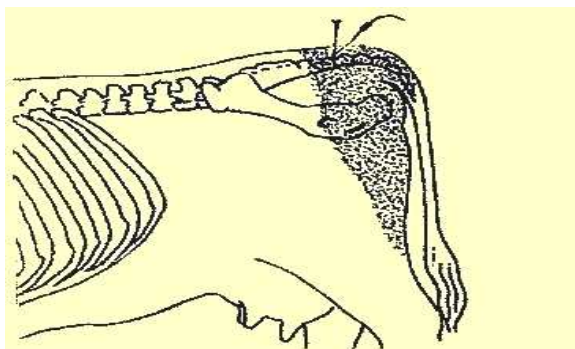
Fuente: Elaboración propia.

Una vez seleccionado el punto de aplicación de la anestesia epidural, el siguiente paso será rasurar y desinfectar la zona sobre la articulación Co1-Co2. A continuación, se insensibiliza la piel sobre Co1-Co2, administrando un pequeño volumen de anestésico local (1 ml de lidocaína al 2%) con el fin de asegurarnos que el animal no se mueva durante la inserción de la aguja. Ésta

deberá tener una longitud de 5 cm (18G) y se insertará en el espacio epidural, justo en la línea media del espacio intercoxígeo, hasta contactar con el suelo del canal vertebral. Se tiene que dirigir en el ángulo correcto, siguiendo el contorno de la grupa o, lo que es lo mismo, ventrocranealmente con un ángulo aproximado de 10°. A continuación, la aguja se retira aproximadamente 0,5 cm. La aspiración de las gotas depositadas en la cabeza de la aguja o la resistencia mínima a la inyección del anestésico indican que la aguja está en el punto adecuado.<sup>104,221,232</sup>

En ocasiones, la aguja puede atravesar el espacio epidural y penetrar en un disco intervertebral. Cuando esto ocurre, se retira la aguja suavemente y se vuelve a intentar.<sup>232</sup>

La anestesia epidural caudal provee de una excelente analgesia y relajación muscular con mínima depresión cardiovascular y respiratoria. El conseguir una buena anestesia caudal dependerá del anestésico utilizado y de la dosis. El área insensibilizada se extiende cranealmente hasta la mitad del sacro y, ventralmente, sobre el periné y la parte interna del muslo. Esta técnica permite desensibilizar las vísceras abdominales y genitales, paralizar la cola y abolir las contracciones abdominales. En general, la función de locomoción de los miembros posteriores y la motilidad uterina no se ven afectadas. Las complicaciones típicas de este procedimiento anestésico son raras pero puede dar lugar a: inestabilidad y/o decúbito del animal, hemorragia por punción de vasos del plexo venoso e infección por no utilizar una técnica estéril, lo que podría llegar a provocar una parálisis permanente de la cola.<sup>221,232</sup>



**Figura 12: Área insensibilizada en el ganado vacuno mediante la administración epidural de lidocaína**

Fuente: Thurmon J, Tranquilli W, Benson G. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Williams and Wilkins. 1996.

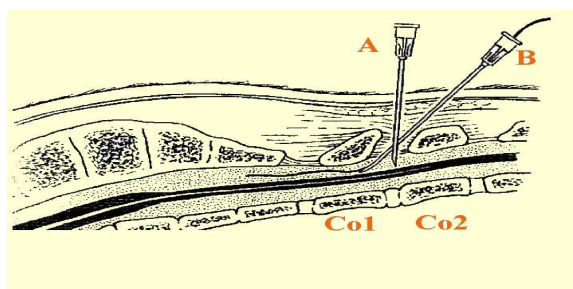
### 3.III.2.1.b. Indicaciones de la anestesia epidural caudal

En general, esta técnica puede usarse en cualquier intervención que se lleve a cabo sobre el periné, vagina y útero.<sup>104,113,121,149,221,232</sup>

- **Obstétricas:** para la realización de correcciones en distocias, embriotomías, resolución de daños que se producen durante el parto, reducción del prolapso uterino, tratamiento de la retracción del cuello uterino, etc.
- **Generales:** operaciones sobre la cola, sutura de desgarros perianales o de vulva, exámenes a nivel vulvar o vaginal, ovariectomías, recogida y transferencia de embriones, control del dolor post-operatorio, corrección de la urovagina y neumovagina, etc.

### 3.III.2.1.c. Modo de aplicación de la anestesia epidural caudal

- **Punción única:** una vez que nos aseguramos que estamos en el punto correcto en el espacio epidural, se administran los fármacos y se retira la aguja.<sup>232</sup>
- **Epidural continua:** las agujas que se usan para este tipo de anestesia presentan ciertas particularidades (principalmente son de tipo Tuohy o Husmead, terminadas en bisel). Estas agujas presentan un fiador interno para evitar que durante la punción penetre en su interior sangre o cualquier otro tejido que pueda entorpecer la luz del catéter. Una vez posicionada, se verifica su correcta colocación y se retira el fiador interno. A continuación, se introduce un catéter flexible por la aguja y se hace avanzar de 2 a 4 cm. Se retira la aguja y se coloca un filtro para bacterias en el extremo del catéter. Éste se fija a la piel de forma adecuada para que permanezca el tiempo necesario, período durante el cual tendremos esta vía permeable para administrar fármacos directamente al espacio epidural.<sup>97,232</sup>



**Figura 13: Colocación en el bovino de la aguja para la anestesia epidural: A, punción única y B, anestesia epidural continua**

Fuente: Thurmon J, Tranquilli W, Benson G. Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia. Lippincott Williams and Wilkins. 3ª edición. 1996.

Todas estas técnicas se realizarán prestando especial atención a la asepsia para evitar posibles infecciones.

### **3.III.3.2.1.d. Ventajas e inconvenientes de la anestesia epidural caudal**

#### **Ventajas**<sup>104,221,232</sup>

- Barata.
- Muy segura, incluyendo pacientes en estado crítico.
- Proporciona una buena relajación muscular.
- Provee analgesia en el postoperatorio.

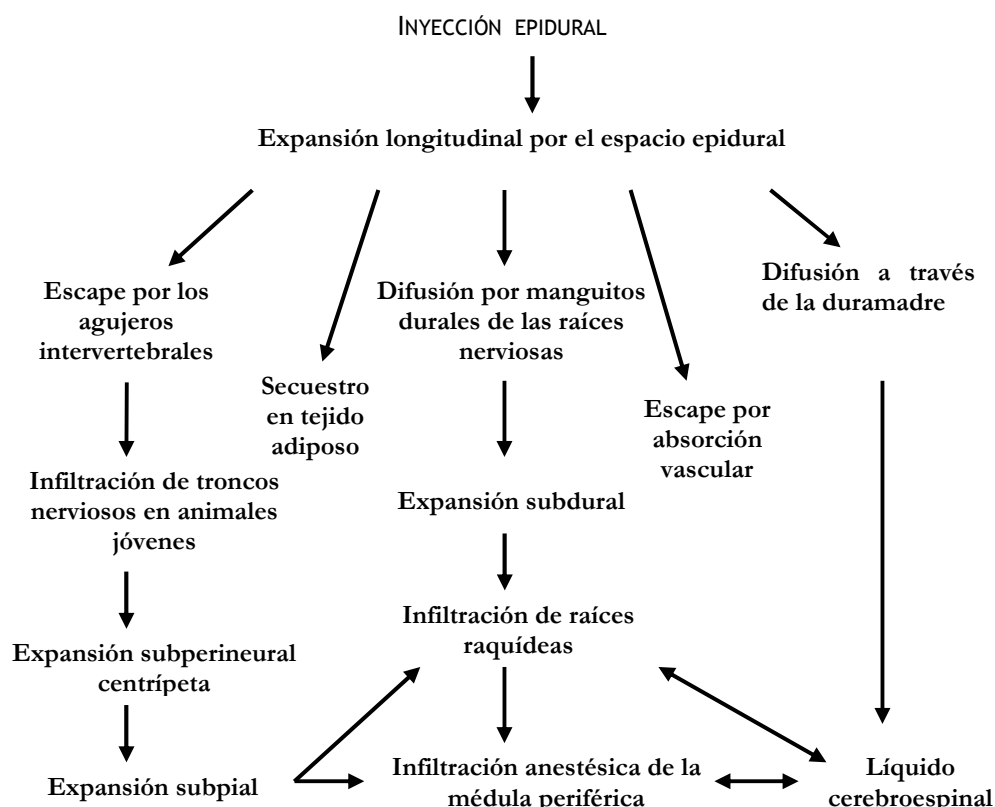
#### **Inconvenientes**

- Se necesita sujetar a los animales.
- Pueden existir complicaciones del tipo de:
  - Infecciones.
  - Hemorragias, por punción del plexo venoso.
  - Intoxicación, por la administración rápida de fármacos a través del plexo venoso.
- Sobredosis:
  - La sobredosis provocada por cantidades elevadas de anestésico puede causar parálisis de los músculos respiratorios y colapso cardiovascular por bloqueo del sistema nervioso simpático si el anestésico llega a la zona torácica.
  - Parálisis temporal de las extremidades posteriores.

### **3.III.3. Reparto de las soluciones inyectadas por vía epidural**

Lo que se pretende conseguir cuando se inyecta un fármaco en el espacio epidural es que éste tenga un efecto más intenso y más localizado que cuando es administrado por vía sistémica. Hasta donde alcance el bloqueo nervioso después de la administración de una solución anestésica en el espacio epidural dependerá de una serie de variables, algunas son intrínsecas y otras extrínsecas al animal.<sup>84,232</sup>

El espacio epidural se puede comparar con un reservorio cilíndrico, cuyo volumen está determinado por su longitud, su diámetro y el volumen de las estructuras internas de dicho cilindro (médula espinal, nervios raquídeos, grasa, vasos sanguíneos). Drenando este reservorio existen ciertas vías de escape como son los agujeros intervertebrales, la absorción sistémica o la acumulación en el tejido adiposo. Por otra parte, la solución anestésica para alcanzar la médula espinal ha de atravesar las meninges y el líquido cefalorraquídeo.<sup>67,115,138</sup>



**Figura 14: Distribución de los fármacos al aplicarse por vía epidural**

Fuente: Elaboración propia.

Según Park<sup>169</sup> existen tres grupos de factores que influyen en la extensión de la solución anestésica por el espacio epidural:

- Las características físicas del animal (edad, peso, longitud de la columna, estado de gestación).
- Factores anatómicos del animal (capacidad del espacio epidural, grasa epidural, plexos venosos, agujeros intervertebrales).
- Factores técnicos de la administración epidural (punto y velocidad de inyección, dirección de la aguja, volumen administrado).

Estudios realizados en humanos han demostrado que el volumen de la solución a administrar para alcanzar el bloqueo nervioso requerido aumenta con la longitud del canal vertebral (nivel medular al que se quiere llegar). En estos estudios, también se afirma que la posición del paciente, el peso, edad o si existe gestación son factores que influirán en el volumen total a administrar.<sup>18,17,52</sup> Sin embargo, no en todas las investigaciones realizadas se observa que estos factores influyan en el avance de las soluciones anestésicas por el espacio epidural.<sup>64,168</sup>



Por otra parte, investigaciones llevadas a cabo en terneros, cerdos y cabras demuestran que existe una relación lineal entre el volumen inyectado y la migración craneal de la solución. Estos estudios establecen que a mayor volumen administrado, mayor migración.<sup>64,115,138</sup> Sin embargo, en el ganado vacuno la grasa epidural es un factor limitante en la migración por el espacio epidural. La distribución y cantidad de grasa sufre variaciones individuales que no se relacionan con el sexo, peso o estado corporal. Esta es la razón por la que establecer el volumen a administrar en función del peso del animal puede no proporcionar el mismo grado de analgesia en diferentes individuos.<sup>128,129</sup>

La concentración de la solución usada también es de gran importancia, un pequeño volumen de una solución muy concentrada puede ser tan eficaz como un gran volumen de una solución diluida.<sup>104,232</sup> La absorción de la solución concentrada está retardada y este retraso facilita su difusión.<sup>59</sup>

Así mismo, se ha demostrado que para los diferentes compuestos químicos existe un grado de solubilidad óptimo para poder atravesar las meninges. Se sabe que la duramadre tiene una permeabilidad media y, por tanto, no hay diferencias entre fármacos con distintas solubilidades a la hora de atravesar esta membrana. Sin embargo, la aracnoides y la piamadre conforman la principal barrera hacia la médula espinal al estar constituidas por una compleja mezcla de agua (líquido extracelular y ceforraquídeo) y lípidos (membrana celular). De esta forma, si un fármaco es hidrofílico pasará despacio a través de las meninges debido a la naturaleza lipídica de las mismas. De igual forma, si es lipofílico su paso se verá dificultado por el agua.

Por otra parte, los fármacos liposolubles se fijan en mayor proporción al tejido nervioso medular, por lo que su acción estará localizada a nivel de los metámeros próximos al punto de aplicación. A diferencia de los anteriores, los fármacos hidrosolubles tienen un inicio de acción más lento, se fijan poco al tejido nervioso medular y son transportados por el líquido ceforraquídeo a metámeros alejados de los del punto de inyección. Por ello, su acción es más difusa, pudiendo alcanzar centros superiores del SNC y producir efectos indeseables a ese nivel.

Respecto a la eliminación de los fármacos del espacio epidural, ésta se lleva a cabo atravesando las diferentes membranas hasta alcanzar la circulación general. Los fármacos lipofílicos atraviesan rápidamente las membranas, por lo que su duración de acción es corta. Por el contrario, los hidrofílicos presentan un paso más lento, por lo que su acción es más prolongada y pueden producir efectos sistémicos, que raramente se observan tras la administración epidural de fármacos lipofílicos.<sup>10</sup>

### 3.III.4. Volumen a administrar en el espacio epidural

Aunque la anestesia epidural es una técnica muy utilizada, no está claro el volumen que se necesita aplicar para producir el bloqueo deseado a nivel medular. Esto es debido a la influencia de las variables descritas en el apartado anterior.

En la mayor parte de los estudios consultados, el cálculo del volumen se realiza en función del peso del animal. Así, Lee *et al.*<sup>129</sup> establecen un volumen de 20 ml de azul de metileno aplicados en Co1-Co2 para alcanzar el segmento espinal L1 en vacas adultas. Este mismo autor, necesita 10 ml de la misma sustancia aplicados a nivel L1-L2 para llegar hasta T11 en la misma especie.<sup>128</sup> Por su parte Lopez *et al.*<sup>138</sup> proponen un volumen de 0.15 ml/kg de azul de metileno para llegar hasta L2-L3 desde Co1-Co2 en terneros y 0.3 ml/kg en cerdos para avanzar dieciocho segmentos medulares en dirección craneal. Sin embargo, Johnson *et al.*<sup>115</sup> con 0.3 ml/kg de azul de metileno sólo consiguen avanzar nueve segmentos medulares en cabras.

Skarda *et al.*<sup>213</sup> consiguen analgesia perineal en caballos con 6 ml de xilacina, mientras Leblanc *et al.*<sup>126</sup> necesitan 10 ml. Zaugg *et al.*<sup>255</sup> afirman que 5 ml de xilacina aplicados en el primer espacio intercoxígeo permiten realizar laparatomías por el ijar (bloqueo de T13, L1, L2) en el bovino adulto, mientras que Caulkett *et al.*<sup>30</sup> precisan de 7.5 ml para obtener el mismo bloqueo nervioso. Sin embargo, De Rossi *et al.*<sup>55</sup> sólo consiguen analgesia caudal con 8 ml de clonidina. Por su parte Fierheller *et al.*<sup>76</sup> necesitan un volumen de 30 ml aplicado en el primer espacio intercoxígeo (Co1-Co2) para alcanzar analgesia en el flanco del ganado vacuno utilizando romifidina y morfina.

### 3.IV. ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos que producen un bloqueo reversible de la conducción del impulso nervioso. Actúan sobre cualquier parte del sistema nervioso y sobre todo tipo de fibras. Como consecuencia de ello, la función sensitiva y motora de las fibras nerviosas queda inhibida de forma transitoria en el lugar de administración del anestésico local o en el área inervada por las estructuras nerviosas en cuya vecindad se aplica.<sup>2,185,227,232</sup>

Los anestésicos locales impiden la propagación del impulso nervioso al disminuir la permeabilidad de los canales de  $\text{Na}^+$ , aunque también producen otros efectos. Clínicamente, los anestésicos locales pueden ser utilizados para otros fines diferentes a la anestesia, como sucede con la lidocaína que se usa para el tratamiento de las arritmias ventriculares.<sup>22,57,232</sup>

#### 3.IV.1. Historia de los anestésicos locales

Las primeras noticias que se tienen sobre el uso de un fármaco con la finalidad de conseguir un efecto anestésico local se remonta a 1860, cuando Niemann aísla la cocaína, alcaloide contenido en grandes cantidades en las hojas de *Erythoxylon coca*. Si bien, ya se conocía la propiedad insensibilizante de este alcaloide, no llegó a utilizarse con esta finalidad hasta años después. En 1884, Koller logra inducir anestesia en el ojo instilando una solución de clorhidrato de cocaína. Posteriormente, la cocaína fue aceptada como anestésico local y se utilizó de forma rutinaria en ciertos procedimientos odontológicos y quirúrgicos. Corning, en 1885, produjo anestesia espinal en perros, aunque tuvieron que transcurrir varios años antes de que esta técnica se empleara en cirugía clínica.<sup>2,185,232</sup>

La toxicidad provocada por la cocaína ha condicionado la búsqueda de nuevas sustancias que permitiesen lograr el mismo efecto anestésico local, pero sin manifestar sus efectos indeseados.<sup>2,185,232</sup> Así, a partir de la estructura de la cocaína y realizando diversos cambios en su conformación, se han ido elaborando diferentes anestésicos locales. Sin embargo, debido a que estas nuevas moléculas sintetizadas provocan también reacciones adversas, aunque de menor importancia, a día de hoy se siguen investigando nuevos anestésicos locales para su uso en clínica.<sup>2</sup>

#### 3.IV.2. Fisiología básica de la transmisión nerviosa

La membrana axonal está constituida por una doble capa fosfolipídica que encierra estructuras proteicas que, a veces, atraviesan todo el grosor de la membrana dando lugar a los llamados poros o canales. Se trata de estructuras específicas para los diferentes iones y cuyos flujos están

determinados por la distinta concentración iónica y/o la diferencia de carga eléctrica.

La membrana neuronal en estado de reposo mantiene una diferencia de voltaje de 60-90 milivoltios (mV) entre la cara interna y externa. Este es el potencial de reposo, que se mantiene por un mecanismo activo dependiente de energía que es la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Ésta introduce iones  $\text{K}^+$  en el interior de la célula y extrae iones  $\text{Na}^+$  hacia el exterior (estado de reposo). Por tanto, la membrana se halla polarizada.<sup>22,57</sup>

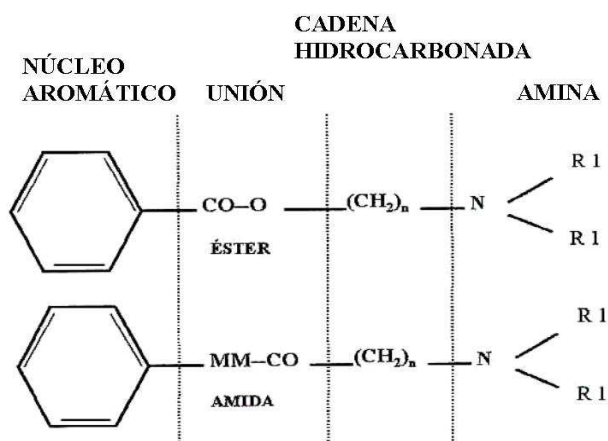
Al llegar un estímulo nervioso, se inicia la despolarización de dicha membrana celular. El campo eléctrico generado activa los canales de  $\text{Na}^+$ , lo que permite el paso a su través de iones  $\text{Na}^+$  hacia el interior de la célula de forma masiva. La negatividad del potencial transmembrana se hace positiva, unos 10 mV. Cuando la membrana está despolarizada al máximo, disminuye la permeabilidad del canal de  $\text{Na}^+$ , cesando el paso de este tipo de iones (estado inactivo). Entonces, el canal de  $\text{K}^+$  aumenta su permeabilidad, pasando este ión, por gradiente de concentración, del interior al exterior.

Posteriormente, se produce una restauración de la fase inicial. Los iones son transportados por la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ( $\text{Na}^+$  hacia el exterior y  $\text{K}^+$  al interior). Es la repolarización de la membrana, pasando el canal de  $\text{Na}^+$  de estado activo a estado de reposo. Estos movimientos iónicos se traducen en cambios en el potencial eléctrico transmembrana, dando lugar al llamado potencial de acción, que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa.<sup>22,86,103</sup>

### 3.IV.3. Estructura química y propiedades físicas

Los anestésicos locales más utilizados en la práctica clínica tienen propiedades físicas y una estructura molecular muy similares. Se trata de moléculas pequeñas, con un peso molecular comprendido entre los 220 y 350 Daltons. Al aumentar dicho peso molecular, aumenta la potencia anestésica hasta alcanzar un máximo, a partir del cual, un posterior aumento reduce su potencia.<sup>47,227</sup> En cuanto al tamaño molecular, éste influye en la disociación de los anestésicos locales en su punto de actuación a nivel de los receptores. Se ha demostrado que las moléculas pequeñas pueden abandonar su lugar en el receptor de forma más rápida.<sup>2</sup>

Todos los anestésicos locales responden a una misma estructura química, que puede dividirse en cuatro subunidades:<sup>2,47,185,227</sup>



**Figura 15: Estructura química de los anestésicos locales**

Fuente: Strichartz GR, Berde CB. Anestésicos Locales. En: Miller RD, ed. Anestesia. Ediciones Doyma. 4ª edición. 1998.

- **Subunidad 1:** núcleo aromático. Se trata de un anillo bencénico sustituido. Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula y modula la capacidad para asociarse a las membranas celulares. El coeficiente de solubilidad en lípidos va a estar directamente relacionado con la potencia anestésica: cuanto mayor sea la solubilidad en lípidos, mayor potencia anestésica. Esta relación se explica porque para ejercer su acción farmacológica, los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa constituida en un 90% por lípidos. Así mismo, esta mayor solubilidad lipídica se relaciona con una mayor toxicidad y con un índice terapéutico menor.
- **Subunidad 2:** unión éster o amida. Es el tipo de unión que existe entre el núcleo aromático y la cadena hidrocarbonada. Determina el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres (cocaína, procaína, tetracaína) son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas, mientras que los anestésicos locales tipo amino-amidas (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína) lo serán por enzimas microsomales hepáticas. Así mismo, las estructuras con unión éster presentan una menor duración de acción (unos minutos) como consecuencia de la mayor rapidez con que son degradadas por las colinesterasas plasmáticas, frente a las aminas (su vida media es de varias horas), con una metabolización más lenta a nivel hepático.
- **Subunidad 3:** cadena hidrocarbonada. Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye sobre la liposolubilidad de la molécula (que aumenta con el tamaño de la cadena), en la duración de acción y en la toxicidad.
- **Subunidad 4:** grupo amina. Lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a

proteínas plasmáticas. El grado de unión del anestésico local a las proteínas plasmáticas juega un papel importante en la duración de su acción: aquellos anestésicos locales que presenten un alto grado de unión a proteínas plasmáticas tendrán una duración de acción más prolongada.

Otra característica de los anestésicos locales es la presencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos estereoisómeros (S o R) con propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a potencia anestésica, toxicidad, etc.<sup>2</sup>

Los anestésicos locales se caracterizan por ser bases débiles, escasamente solubles e inestables en agua, por lo que deben combinarse con un ácido fuerte para obtener una sal estable y soluble.<sup>47</sup> Al infiltrar un anestésico local en un animal, en función del pH del medio en que se encuentre, éste se transformará en una base sin carga o en un catión. Esto es importante, ya que las formas sin carga atraviesan más fácilmente las membranas biológicas, lo que facilita su paso hasta los axones y la llegada hasta los receptores. Esta es la razón por la que los anestésicos locales infiltrados en zonas donde existe un proceso infeccioso o inflamatorio presentarán una menor actividad al existir menos formas no ionizadas, debido al descenso de pH que se produce en estos tejidos.<sup>185</sup>

### 3.IV.4. Mecanismo de acción de los anestésicos locales

Los anestésicos locales impiden la generación y la conducción del impulso nervioso. Su punto principal de actuación es a nivel de la membrana celular. Su acción la llevan a cabo disminuyendo la permeabilidad de las membranas al ión  $\text{Na}^+$ , al interaccionar con los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes, por lo que bloquean la fase inicial del potencial de acción. Para ello, los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa, puesto que su acción farmacológica la llevan a cabo uniéndose al receptor desde el lado citoplasmático de la misma. A medida que la acción anestésica se desarrolla en un nervio, el umbral de excitabilidad eléctrica aumenta gradualmente, de forma que disminuye la probabilidad de propagación del potencial de acción y la conducción nerviosa fracasa.<sup>30,131</sup>

El aumento de la concentración de iones  $\text{Ca}^{++}$  en el medio que baña a un nervio puede disminuir el bloqueo de la conducción. Esto se debe a que el  $\text{Ca}^{++}$  altera el potencial de la superficie de la membrana, con lo que disminuye el grado de inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  y su afinidad por las moléculas de anestésico local.<sup>185,205,232</sup>

Los anestésicos locales también puede unirse a otros receptores proteicos, en particular con los canales de  $\text{K}^+$ , aunque para bloquearlos se requiere de una mayor concentración de anestésico.<sup>22</sup>

El bloqueo del impulso nervioso se verá influenciado por varios factores:

- Tamaño de la fibra sobre la que actúa (las fibras A $\alpha$  y A $\beta$  -motricidad y tacto- serán menos afectadas que las A $\gamma$  y C -temperatura y dolor).
- Cantidad de anestésico local disponible en el lugar de acción.
- Características farmacológicas del producto.

Esto explica el llamado “bloqueo diferencial” (bloqueo de las fibras sensitivas del dolor y temperatura sin bloqueo de las fibras motoras) y, también, nos determinará la llamada “concentración mínima inhibitoria”, que es la mínima concentración de anestésico local necesaria para bloquear una determinada fibra nerviosa.<sup>22,57</sup>

Finalmente, otro factor que influye sobre la acción de los anestésicos locales es la “frecuencia del impulso”, que ha llevado a postular la hipótesis del receptor modulado. Esta hipótesis sugiere que los anestésicos locales se unen con mayor afinidad al canal de Na<sup>+</sup> cuando éste se halla en estado abierto (fase de despolarización), que cuando se halla en estado de reposo, momento en el cual se disocian del mismo. Las moléculas de anestésico local que se unen y se disocian rápidamente del canal de Na<sup>+</sup> (como la lidocaína) se verán poco afectadas por este hecho. Sin embargo, aquellas moléculas que se disocian lentamente (bupivacaína) verán su acción favorecida cuando la frecuencia de estimulación sea alta, puesto que no da tiempo a los receptores a recuperarse y estar disponibles (estado de reposo). Este fenómeno tiene gran repercusión a nivel de las fibras cardíacas, lo que explica la cardiotoxicidad de la bupivacaína.<sup>131,227</sup>

La cronología del bloqueo será:

- Aumento de la temperatura cutánea, vasodilatación (fibras B).
- Pérdida de la sensación de temperatura y alivio del dolor (fibras A $\delta$  y C).
- Pérdida de propiocepción (fibras A $\gamma$ ).
- Pérdida de la sensación de tacto y presión (fibras A $\beta$ ).
- Pérdida de la motricidad (A $\alpha$ ).

La reversión del bloqueo se producirá en orden inverso.<sup>36</sup>

### 3.IV.4.1. Combinación con fármacos vasoconstrictores

El tiempo de acción de un anestésico local es proporcional al tiempo durante el cual está en contacto con el nervio. En consecuencia, los procedimientos que mantienen el fármaco actuando sobre el nervio, prolongan el período de anestesia. En la práctica clínica, los preparados de anestésico local muchas veces contienen un agente vasoconstrictor, habitualmente adrenalina, aunque también puede ser la fenilefrina. El vasoconstrictor realiza un doble servicio: disminuye la velocidad de absorción, lo que concentra el anestésico

en el punto deseado y permite que la velocidad a la que es eliminado del organismo sea compatible con la velocidad a la que se absorbe, lo que disminuye su toxicidad sistémica.<sup>124,185,205,232</sup>

Sin embargo, esta asociación vasoconstrictor-anestésico local plantea algunos problemas. Por una parte, algunos agentes vasoconstrictores pueden sufrir absorción sistémica a un nivel suficiente como para dar lugar a reacciones no deseables. Así mismo, el uso de un anestésico local con un agente vasoconstrictor puede producir una demora en la cicatrización de las heridas, edema tisular e incluso necrosis.<sup>185,205,232</sup>

Al añadir hialuronidasa a un anestésico local conseguimos un efecto de acción más rápido y mayor difusión, pero menor duración debido a que aumenta la permeabilidad de los tejidos.<sup>205</sup>

### 3.IV.5. Farmacocinética de los anestésicos locales

De forma general, los anestésicos locales se administran buscando un efecto local o regional. Es importante resaltar el hecho de que cuando un anestésico local abandona el lugar donde fue infiltrado para llevar a cabo su acción, pasa a la sangre y se distribuye de forma sistémica, pudiendo producir efectos no deseados. La absorción de los anestésicos locales está regulada por distintos factores tales como: el lugar de administración, la concentración y dosis de anestésico local utilizada, la presencia o ausencia de fármacos vasoconstrictores, el grado de fijación de los anestésicos locales a los tejidos orgánicos y sus propiedades físico-químicas.<sup>146,237</sup>

La hidrólisis enzimática es la principal vía metabólica de transformación de los anestésicos locales a estructuras más hidrosolubles. Como ya dijimos, los anestésicos locales tipo amida se metabolizan principalmente a nivel microsomal hepático, con diversas reacciones que conducen a distintos metabolitos, algunos potencialmente tóxicos como la ortotoluidina de la prilocaína, capaz de producir metahemoglobinemia. Este hecho cobra especial importancia con aquellos anestésicos locales que se metabolizan conjugándose con ácido glucurónico (bupivacaína), debido a que los felinos y bovinos de poca edad no lo hacen eficazmente, pudiendo presentar dificultades para ser eliminados.<sup>2</sup>

Por otra parte, las pseudocolinesterasas plasmáticas producen hidrólisis del enlace éster de los anestésicos amino-ésteres, dando lugar a metabolitos inactivos fácilmente eliminados vía renal. En los recién nacidos y en los animales gestantes la actividad de las colinesterasas está muy reducida.<sup>146,237</sup>

Finalmente, la excreción de los anestésicos locales se produce por vía renal, en su gran mayoría en forma de metabolitos inactivos más hidrosolubles. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede hacerlo de forma inalterada. La



aclaración renal depende de la capacidad del anestésico para unirse a proteínas y del pH urinario.<sup>146,237</sup>

### **3.IV.6. Efectos adversos de los anestésicos locales**

#### **3.IV.6.1. Efectos a nivel local**

El uso de los anestésicos locales no está libre de riesgo y se han descrito diversos efectos secundarios no deseables, entre los que se incluyen los siguientes:<sup>2,147,232</sup>

- Si se inyecta anestésico local en una fibra nerviosa, puede producirse la pérdida permanente de la función del nervio.
- Determinados anestésicos locales pueden provocar irritación tisular.
- Durante la recuperación de un anestésico local se puede observar: paresia, hormigeo, dolor o irritación en el área anestesiada. Se debe vigilar al paciente durante la recuperación ya que puede llegar a lesionar la zona anestesiada debido a estas sensaciones.
- Reacciones alérgicas a los anestésicos locales, generalmente en forma de erupción cutánea o urticaria. Ocasionalmente, pero con muy baja incidencia, pueden aparecer reacciones anafilácticas, que suelen estar relacionadas con el aumento accidental de su concentración plasmática.

#### **3.IV.6.2. Efectos sistémicos**

Las principales causas por las que un anestésico local puede resultar tóxico a nivel sistémico se deben a la administración accidental de un elevado volumen de solución anestésica en el interior de los vasos sanguíneos, o bien, a su aplicación en zonas altamente irrigadas. Todas estas situaciones condicionan un aumento en la concentración del anestésico local en sangre y, por tanto, a nivel del SNC, sistema nervioso periférico y sistema cardiovascular.<sup>2,185</sup>

Así mismo, las concentraciones elevadas de anestésico local en sangre durante la anestesia epidural son especialmente importantes cuando esta técnica se utiliza durante el parto o para la realización de una cesárea. Los anestésicos locales atraviesan la placenta e ingresan en la sangre del feto, pudiendo provocar depresión en el neonato. El grado de afectación depende de la dosis, del nivel de unión del anestésico local a las proteínas en la sangre materna y fetal, el flujo sanguíneo placentario y la solubilidad del agente en el tejido fetal. Estos peligros potenciales pueden paliarse usando anestésicos locales que se distribuyan menos en la circulación.<sup>185</sup>

### **3.IV.6.2.a. Efectos sobre el sistema nervioso central**

Tras la absorción sistémica de un agente anestésico local puede producirse una estimulación del sistema nervioso, dando lugar a un aumento de la movilidad, temblores musculares e incluso convulsiones tónicoclónicas. En general, a mayor potencia del anestésico, más fácil es que se produzcan convulsiones. La estimulación central es seguida por una fase de depresión, que puede desencadenar la muerte por fallo respiratorio.<sup>2,185</sup>

La aparente estimulación y posterior depresión podría ser debida a la depresión que sufren las vías inhibitorias en la corteza cerebral. La administración sistémica rápida de los anestésicos locales o un aumento de la dosis de los agentes más tóxicos administrados localmente, puede producir la muerte con signos transitorios de estimulación del SNC o sin ellos. En estas condiciones es probable que la concentración del fármaco se eleve tan rápidamente que todas las neuronas se depriman de forma simultánea. En estos casos es fundamental mantener la respiración asistida para la recuperación del animal. Debido a que la hipercapnia y la acidosis facilitan la aparición de convulsiones o incrementan su magnitud, es beneficioso prevenirlas ventilando al animal. Las toxicidades relativas de bupivacaína, etidocaína y lidocaína sobre el SNC de los perros son del orden de 4, 2, 1.<sup>1</sup>

Las situaciones de excitación con presencia de temblores y convulsiones pueden ser contrarrestadas con la administración de benzodiazepinas o barbitúricos de acción ultracorta por vía endovenosa.<sup>2,147,185</sup>

### **3.IV.6.2.b. Efectos sobre el sistema cardiovascular**

Tras su absorción sistémica, los anestésicos locales pueden actuar a nivel cardiovascular. Su punto principal de acción es el miocardio, donde tiene lugar una disminución de la excitabilidad eléctrica, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción. Además, casi todos los anestésicos locales producen vasodilatación arteriolar e hipotensión en el animal. Estos efectos cardiovasculares se observan cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas y tras actuar sobre el SNC.<sup>2,185,232</sup>

La inhibición de la conducción de Na<sup>+</sup> juega un papel importante en los efectos cardiovasculares de los anestésicos locales. De todos modos, también existen evidencias de que el bloqueo de los canales de K<sup>+</sup> puede contribuir también a esta cardiotoxicidad.<sup>2,147,232</sup> Cuanto más potente es un anestésico local, mayor será su efecto tóxico sobre el sistema cardiovascular. En este sentido, el anestésico local que presenta una mayor cardiotoxicidad es la bupivacaína, con una reanimación muy complicada en los animales.<sup>1</sup>

### **3.IV.6.2.c. Efectos hematológicos**

Algunos anestésicos locales, tales como la prilocaína, pueden provocar la transformación de la hemoglobina en metahemoglobina, lo que origina cambios en la coloración de la sangre, que adquiere una tonalidad parduzca.<sup>2,232</sup>

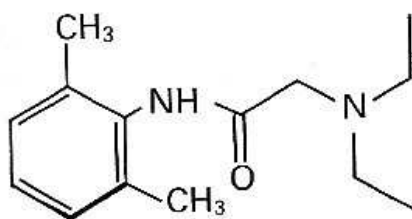
### **3.IV.7. Uso de los anestésicos locales por vía epidural**

La elección de un anestésico local para ser utilizado en una anestesia epidural se debe principalmente a la duración de la anestesia deseada. Así, la bupivacaína tiene especial interés cuando se busca una anestesia prolongada, mientras que, la lidocaína está indicada para procedimientos de duración intermedia.

Los volúmenes de anestésicos locales inyectados están determinados por el nivel segmentario de anestesia que es requerido. Las concentraciones más altas se utilizan cuando se requiere un bloqueo simpático, sensitivo somático y motor somático. Concentraciones intermedias permiten el bloqueo sensitivo somático sin relajación muscular y las concentraciones bajas bloquean solamente las funciones preganglionares simpáticas.<sup>185</sup>

#### **3.IV.7.1. Clorhidrato de lidocaína**

La lidocaína, descubierta en 1948, es a día de hoy el anestésico local más utilizado en el ámbito médico veterinario. Presenta una estructura tipo amida, correspondiente a una  $\alpha$ - dietilaminoacetato - 2-6 xiladida. Es el prototipo de anestésico local derivado de las amidas y su duración de acción es intermedia. Tras su administración parenteral se absorbe relativamente rápido, incluso a nivel gastrointestinal, y sufre biotransformación hepática, perdiendo grupos alquilo por la acción de las oxidasas. Esto da origen a metabolitos con actividad anestésica que, posteriormente, serán excretados por el riñón.<sup>2,185</sup>



**Figura 16: Estructura química de la lidocaína**

Fuente: Ahumada F, Caballero E. Anestésicos Locales. En: Botana LM. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Ed: Mc Graw- Hill. Interamericana. 2002.

La dosis tóxica de lidocaína 2% en rumiantes es de 5mg/kg. Los signos clínicos de toxicidad sistémica consisten principalmente en alteraciones a nivel del SNC como somnolencia, convulsiones, parestesia, coma, depresión respiratoria y colapso cardiovascular que puede ser fatal. El tratamiento paliativo consistirá en terapia de apoyo y administración de fluidos.<sup>185,238</sup>

En anestesia epidural, la lidocaína se emplea de forma habitual a una concentración del 2%. Tradicionalmente, la lidocaína se utilizaba como agente único para producir anestesia epidural caudal. El inconveniente principal que plantea su uso es que, dependiendo del punto de aplicación y el volumen empleado, no hace distinción entre las fibras sensoriales, simpáticas y motoras. De esta forma, al bloquear las fibras motoras se producirá ataxia, por lo que el animal puede llegar a claudicar. La dosis que se emplea habitualmente por vía epidural es de 1 ml por cada 100 kilogramos (kg) de peso del animal (a una concentración del 2%), apareciendo la analgesia en torno a los 5-15 minutos y prolongándose durante un máximo de 2 horas (la duración varía de 30 a 120 minutos). Se consigue abolir las contracciones abdominales y desensibilizar la región genital, las vísceras pélvicas y la cola. Sin embargo, no afecta a la motilidad uterina.<sup>30,126,155,201,232,255</sup>

En general, los parámetros respiratorios y cardiovasculares no se ven gravemente alterados por el uso de la lidocaína a dosis terapéuticas por vía epidural en caballos y vacas, proporcionando una excelente analgesia y relajación muscular en el periné.<sup>101,196,221</sup> Sin embargo, en estudios realizados en cerdos se observa que produce efectos cardiorrespiratorios notables.<sup>230</sup>

En la actualidad, es frecuente el uso combinado de lidocaína con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (tales como la xilacina), debido a que estos últimos tienen una acción más prolongada y específica sobre las fibras sensoriales y no actúan tanto a nivel motor. El inicio de la actuación de esta combinación es más rápido que si se administraran los agonistas solos y la analgesia se prolonga durante más tiempo (pudiendo llegar a los 300 minutos).<sup>36,100,101,155</sup>

### **3.IV.7.2. Otros anestésicos locales**

#### **3.IV.7.2.a. Clorhidrato de mepivacaína**

Se trata de un anestésico local tipo amida. Su estructura corresponde a 1-metil-2, 6-pipecoloxilidida. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la lidocaína, con un inicio de acción más rápido y una duración de actuación de aproximadamente un 20% más de tiempo. Habitualmente se emplea para el bloqueo de tractos nerviosos. Carece de efecto si se aplica tópicamente.<sup>2,185</sup>

#### **3.IV.7.2.b. Clorhidrato de bupivacaína**

Es un anestésico local tipo amida, con una estructura similar a la de la mepivacaína y empleado ampliamente. Su estructura química se corresponde a 1-butilo-2',6'-pipecoloxilidida. Presenta alrededor de cuatro veces más potencia que la lidocaína y una duración de acción muy prolongada. Al igual que otros anestésicos locales potentes, puede producir toxicidad cardíaca, por lo que hay que prestar especial atención en no administrar accidentalmente grandes volúmenes por vía intravenosa. Debido a su acción prolongada, se emplea en anestesia epidural y bloqueos de conducción.<sup>2,137,185</sup>

#### **3.IV.7.2.c. Clorhidrato de ropivacaína**

Se trata de otro fármaco tipo amida. Este anestésico surge como respuesta a la búsqueda de compuestos de larga duración y escaso efecto tóxico.<sup>2</sup>

#### **3.IV.7.2.d. Clorhidrato de prilocaína**

Posee propiedades similares a la lidocaína pero presenta una ventaja con respecto a ella, causa poca vasodilatación, lo que demora su difusión si se administra en el torrente sanguíneo. Una desventaja importante es su tendencia a producir metahemoglobina.<sup>2,185</sup>

#### **3.IV.7.2.e. Clorhidrato de procaína**

Es un anestésico local tipo éster. Se administra por infiltración, bloqueo de conducción y por vía epidural. No se usa de forma tópica porque es incapaz de atravesar la piel y las mucosas. La duración de la anestesia es corta, ya que al pasar a sangre, es hidrolizado rápidamente por las colinesterasas plasmáticas. Debido a la demora en producir el efecto deseado, su corta

duración de acción y su baja potencia, su uso cada vez es menos frecuente.<sup>2,185</sup>

#### **3.IV.7.2.f. Clorhidrato de tetracaína**

Igual que en el caso anterior, se trata también de un anestésico local tipo éster. Sin embargo, es mucho más potente que la procaína. Se metaboliza más lentamente que otros anestésicos de su grupo, lo que le confiere una mayor toxicidad.<sup>2,185</sup>

### 3.V. AGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS

Los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos son una subclasificación de la familia de receptores  $\alpha$  adrenérgicos. Estos receptores, sus agonistas y antagonistas pueden mediar en la analgesia, sedación, relajación muscular, ansiolisis, simpaticolisis y control de la hipertensión. Así mismo, no producen gran depresión respiratoria, no crean adicción y existen antagonistas selectivos que permiten revertir todas las acciones producidas por los agonistas  $\alpha_2$ .<sup>84,232</sup>

Los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presentan diferentes ubicaciones en el organismo. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores de membrana asociados a la proteína G. Su activación conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa y a cambios en las conductancias de  $K^+$  y  $Ca^{++}$ , lo que provoca cambios en el voltaje transmembrana y en la excitabilidad neuronal.<sup>23,162</sup>

Las acciones clínicas de los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, aunque similares en general, difieren según la afinidad de cada cual por los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , la duración de su acción y la sensibilidad de cada especie.<sup>193,248</sup>

#### 3.V.1. Historia de los agonistas alfa 2 adrenérgicos

Ahlquist en 1948 diferenció los receptores adrenérgicos en  $\alpha$  y  $\beta$  en función de la respuesta a varias aminas en diferentes preparaciones fisiológicas. Hasta esta división, se pensaba que los receptores adrenérgicos mediaban en acciones inhibitorias y excitatorias. El siguiente avance importante en el campo de los receptores adrenérgicos estableció que existían subclases que regulaban la liberación de neurotransmisores. Esto permitió realizar una subdivisión de los receptores  $\alpha$  basándose en su localización sináptica:  $\alpha_1$  postsinápticos y  $\alpha_2$  presinápticos. Esta clasificación, basada únicamente en la posición anatómica es insostenible a la luz de los nuevos hallazgos, ya que no existe relación entre la localización anatómica que presentan y la liberación de neurotransmisores.<sup>145</sup>

Con el descubrimiento de antagonistas adrenérgicos selectivos fue posible la división de los receptores agonistas  $\alpha_2$  y  $\alpha_1$ , en base a la afinidad por la yohimbina o el prazosin. Para los receptores  $\alpha_1$ , el prazosin es más potente que la yohimbina, mientras que, la yohimbina es más potente como antagonista para los receptores  $\alpha_2$  que el prazosin.<sup>98,145</sup>

A principios de siglo XX, Weber demostró las propiedades analgésicas de los agonistas adrenérgicos al lograr atenuar el dolor producido en un gato por estímulos térmicos. Setenta años más tarde, Paalzow observó que la clonidina aumentaba el umbral del dolor en ratones sometidos a estímulos

dolorosos. Tiempo después, Schmitt comprobó la actividad analgésica de estos compuestos aplicados en los ventrículos cerebrales, mostrando su validez para ser administrados a nivel del espacio epidural y subaracnoideo.<sup>145</sup>

### 3.V.2. Receptores adrenérgicos y mecanismo de acción

Los  $\alpha_2$  adrenoceptores presentan una gran distribución en el organismo, localizándose a nivel del SNC, aparato cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio, renal, útero, plaquetas y en diferentes estructuras periféricas.<sup>84</sup> Básicamente, podríamos decir que existen cuatro subtipos de receptores  $\alpha_2$ :<sup>89</sup>

- **Tipo I:** localizados en las terminales nerviosas presinápticas noradrenérgicas. Inhiben o previenen la liberación de noradrenalina desde las neuronas postsinápticas.
- **Tipo II:** inhiben la liberación de serotonina, dopamina y acetilcolina desde las neuronas presinápticas.
- **Tipo III:** se localizan en las neuronas postsinápticas.
- **Tipo IV:** son receptores que responden a la epinefrina. Se encuentran distribuidos por neuronas de todo el SNC.

Los agonistas  $\alpha_2$  provocan depresión del SNC al estimular los  $\alpha_2$  adrenoceptores presinápticos a nivel del SNC y periférico. Esto disminuye la liberación de noradrenalina y de sustancia P, y en consecuencia, se produce una disminución del flujo simpático. Su activación da lugar a diversos efectos, siendo la acción sedante, analgésica y relajante muscular las de mayor relevancia clínica.<sup>1,84</sup>

Los adrenoceptores  $\alpha_2$  desencadenan sus acciones a través de las proteínas G. Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilato ciclasa, lo que da como resultado una disminución del AMPc. Existen más de una veintena de especies de proteína G que se distinguen por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una de sus tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad es lo que provoca las distintas respuestas observadas.<sup>94</sup>

Sin embargo, en muchos casos, esta disminución en la producción de AMPc no es suficiente para mediar los efectos. Por eso, también pueden activar el flujo de los canales iónicos de  $K^+$ , lo que hiperpolariza la membrana celular, suprimiendo el avance del impulso nervioso. Además, la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  reduce la entrada de  $Ca^{++}$  hacia las terminaciones nerviosas, inhibiendo la liberación de neurotransmisores.<sup>135,162</sup>



### 3.V.3. Farmacocinética de los agonistas alfa 2

Los agonistas  $\alpha_2$  se administran por vía parenteral y espinal (epidural y subaracnoidea). Su absorción también se produce a través de las mucosas. Por el contrario, se inactivan en el estómago, de forma que no son efectivos si se administran por vía oral.<sup>84</sup>

La dosis de los agonistas  $\alpha_2$  se mueve en un rango amplio en función del efecto deseado. Dosis bajas producen efecto ansiolítico, dosis medias sedación y analgesia, y dosis elevadas aumentan el efecto analgésico del fármaco. Una vez obtenido el nivel óptimo de sedación y analgesia, sucesivas dosis únicamente aumentan la duración del efecto, pero no producen mayores efectos.<sup>84,94</sup>

Tras su absorción sistémica son metabolizados a nivel hepático, eliminándose casi en un 90% como metabolitos en la orina.<sup>23</sup>

### 3.V.4. Acciones farmacológicas de los agonistas alfa 2

En los mamíferos existe una gran variedad de funciones mediadas por la activación de los receptores  $\alpha_2$ . Estos receptores, con localizaciones muy diversas, pueden desencadenar múltiples acciones sobre los diferentes sistemas y tejidos orgánicos.<sup>84</sup>

#### 3.V.4.1. Efectos sobre el sistema nervioso central

En el SNC, los agonistas  $\alpha_2$  producen una sedación y analgesia similar a la observada por la activación de los receptores opioides. La sedación se produce como consecuencia de un descenso en la liberación de norepinefrina y la analgesia, al estimular receptores que intervienen en la nocicepción a nivel del cerebro y la médula espinal.<sup>45,226</sup> El nivel de sedación puede ser inferior al esperado cuando existe previamente estrés, miedo, excitación o dolor en el animal.<sup>94</sup>

Existen dos razones principales por las que estos compuestos presentan efectos similares a los opioides. En primer lugar, los receptores  $\alpha_2$  y los opioides se encuentran en regiones similares en el cerebro y en el ADME e, incluso, en las mismas neuronas. La segunda razón es que la unión de fármacos  $\alpha_2$  adrenérgicos y  $\mu$  opioides a sus receptores da lugar a la activación del mismo sistema de transducción (proteína G). Como consecuencia, se produce la apertura de canales de  $K^+$  en la membrana neuronal, lo que da lugar a la pérdida de  $K^+$  intracelular y modifica la carga eléctrica, de forma que la célula no responde a los estímulos excitatorios.<sup>163,165,232</sup>

Existen evidencias, a nivel experimental y clínico, que demuestran que la analgesia obtenida con los agonistas  $\alpha_2$  dura la mitad de tiempo que la acción sedante y que no es efectiva en todos los tipos de dolor.<sup>208</sup>

Así mismo, producen relajación muscular al inhibir la transmisión interneural en la médula espinal y estimulan el SNP e inhiben el SNS.<sup>167</sup> Otra acción interesante que producen a nivel del SNC es la depresión de los centros vasomotores cerebrales y un incremento en la actividad de los barorreceptores.<sup>84</sup>

### 3.V.4.2. Efectos sobre el sistema cardiovascular

A nivel del sistema cardiovascular producen una disminución de la frecuencia cardíaca (FC), debido a una disminución del tono simpático y a la estimulación vagal. Como consecuencia, se observa bradicardia, con reducciones de entre un 50 y un 75% de la frecuencia previa.<sup>84</sup> Existen dos posibles causas para la aparición de la bradicardia:<sup>84,94</sup>

- Disminución del tono simpático, debido a un descenso en la liberación de noradrenalina. Como resultado se reduce la frecuencia cardíaca entre un 30-50% en perros y un 30-40% en gatos. En este caso cuando se administra atropina se mantiene la bradicardia.
- El estímulo de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos postsinápticos provoca vasoconstricción periférica, aumento de la resistencia vascular y elevación de la PAM. Como respuesta, se produce un estímulo vagal que disminuye la FC. Al administrar atropina eliminamos dicho estímulo vagal sobre el corazón.

El gasto cardíaco disminuye, coincidiendo con la bradicardia y un aumento de la resistencia vascular periférica. Así mismo, también son frecuentes los bloqueos atrio-ventriculares de primer y segundo grado. En este sentido, cuanto más selectivos son los agonistas por los receptores  $\alpha_2$ , menos arritmogénicos resultan.<sup>84,123,253</sup>

La activación de los  $\alpha$  adrenoceptores induce vasoconstricción mediada por el músculo liso y vasodilatación mediada por el endotelio. Tras la administración de estos agentes se produce un aumento inicial de la presión sanguínea que da paso posteriormente a una bajada de tensión produciendo normotensión o una ligera hipotensión al disminuir el tono simpático.<sup>84,240,253</sup>

Debido a estos efectos cardiovasculares, hay que tener cierto cuidado a la hora de administrar agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, procurando usarlos en pacientes con buen estado de salud.<sup>156,208</sup>

### 3.V.4.3. Efectos a nivel respiratorio

La frecuencia respiratoria (FR) disminuye, a pesar de lo cual la función respiratoria se mantiene en unos niveles correctos. Hay estudios que establecen que con los agonistas  $\alpha_2$  se produce un descenso de la FR pero que no se aprecian variaciones significativas en los valores de pH y gases sanguíneos.<sup>84,207,208</sup> Sin embargo, estudios recientes establecen que en ovejas y vacas se produce un descenso notable de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>).<sup>33,204,222,253</sup>

Se ha observado también, cianosis en un porcentaje elevado de animales a los que se les administra agonistas  $\alpha_2$ . Pese a ello, las mucosas suelen estar pálidas como consecuencia de la vasoconstricción periférica.<sup>208</sup>

### 3.V.4.4. Efectos a nivel digestivo

Los agonistas  $\alpha_2$  pueden inducir el vómito al estimular el centro del vómito a nivel cerebral. A su vez, provocan una supresión de las secreciones digestivas y disminución de la motilidad gastrointestinal. En bovinos, se observa timpanismo a los 20-40 minutos de su aplicación y una clara disminución de los movimientos ruminales y de las contracciones retículo-ruminales. La atonía ruminal se debe a la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos localizados en la musculatura del rumen. La unión de los agonistas a estos receptores suprime el ciclo primario de las contracciones ruminales pero sólo disminuye el secundario, que se asocia con el eructo, por lo que no todos los animales sufren timpanismo.<sup>190</sup> También se puede apreciar un gran flujo de saliva, que no se debe a una mayor producción, si no a una imposibilidad del animal para tragarla.<sup>84,190,204,208</sup>

### 3.V.4.5. Otros efectos de los agonistas alfa 2

#### 3.V.4.5.a. A nivel endocrino

Recientes estudios han demostrado que el empleo de agonistas  $\alpha_2$  reduce los niveles de hormonas relacionadas con el estrés a nivel perioperatorio. Este es un factor que se tiene muy en cuenta en anestesia humana y al que se empieza a prestar atención en veterinaria.<sup>58</sup> Así mismo, provocan la supresión de la liberación de insulina al estimular receptores  $\alpha_2$  presinápticos en el páncreas, lo que da lugar a un aumento de la glucosa plasmática y glucosuria. Además, estimulan la secreción de hormona de crecimiento (GH) e inhiben la hormona antidiurética (ADH) y el sistema renina-angiotensina, favoreciendo la diuresis.<sup>16,84,88,94,160,208</sup>

Existen distintas hipótesis que explican por qué los agonistas  $\alpha_2$  producen poliuria. Entre los mecanismos propuestos destacan la inhibición o disminución de la liberación de la hormona antidiurética desde la pituitaria por parte de los agonistas  $\alpha_2$ , el posible efecto antagónico que los agonistas  $\alpha_2$  pueden ejercer sobre la ADH a nivel renal, que pueden aumentar el ratio de filtración glomerular o que estimulan la liberación del factor natriurético atrial.<sup>88,136,214,217</sup>

### **3.V.4.5.b. Hipotermia**

La temperatura corporal puede disminuir con el empleo de los agonistas  $\alpha_2$  como consecuencia de la depresión del SNC y la reducción de la actividad muscular. Este descenso no suele ser muy marcado debido a la vasoconstricción periférica y a la redistribución de la sangre a nivel central, lo que evita grandes pérdidas de temperatura.<sup>208</sup> Sin embargo, Skarda *et al.*<sup>215</sup> registraron un aumento en la temperatura rectal tras la aplicación epidural de xilacina en ganado vacuno al igual que Amarpal *et al.*<sup>6</sup> en cabras por la administración espinal de romifidina.

### **3.V.4.5.c. Otros efectos**

En hembras gestantes hay que tener en cuenta que los agonistas  $\alpha_2$  pueden producir un aumento de las contracciones uterinas, por lo que habrá que actuar con precaución ya que pueden inducir al aborto. Así mismo, son fármacos capaces de atravesar la barrera placentaria.<sup>84,204,208</sup> Aunque existen estudios realizados con la clonidina en ovejas, que sugieren que su administración epidural no afecta al feto y que podría ser utilizada como analgésico en procedimientos obstétricos.<sup>69,151</sup>

Otros efectos producidos serían la midriasis, disminución de la presión intraocular y aumento de la presión intracraneal.<sup>208</sup>

## **3.V.5. Uso de los agonistas alfa 2 por vía epidural**

Tomson y Gordh fueron los primeros en utilizar la clonidina por vía epidural en pacientes humanos, observando que 150  $\mu\text{g}$  de clonidina eran igual de efectivos que 5 mg de morfina.<sup>70,71,145</sup>

Recientes estudios en animales han demostrado que las vías noradrenérgicas bulboespinales juegan un papel importante en los procedimientos nociceptivos a nivel espinal, a la vez que la administración espinal de agonistas  $\alpha_2$  produce un potente efecto sobre el procesamiento nociceptivo. Los mecanismos exactos por los cuales los agonistas  $\alpha_2$  producen analgesia al ser administrados por vía epidural no están nada claros.<sup>68,191</sup>

Clásicamente, se pensaba que los agonistas  $\alpha_2$  (clonidina, xilacina, detomidina) inducían analgesia por mimetizar la acción de la norepinefrina liberada desde las vías descendentes noradrenérgicas inhibitorias. A día de hoy, los resultados de algunos estudios sugieren que los agonistas  $\alpha_2$  modularían los receptores opioides. Aunque, la hipótesis apoyada por una gran mayoría de los investigadores propone que la analgesia se produce al estimular los receptores  $\alpha_2$  concentrados en el ADME y en el cerebro, lo que provocaría una disminución de la actividad sensorial sin afectar a la actividad motora. A su vez, esta estimulación inhibiría la liberación de determinadas sustancias tales como la sustancia P, norepinefrina o calcitonina.<sup>89,136,145,176,205,217,252</sup> Así pues, la administración epidural de agonistas  $\alpha_2$  induciría una disminución de la actividad neuronal, y posteriormente, la absorción sistémica de estas sustancias desde dicho espacio epidural daría lugar a una inhibición general del SNS.<sup>214</sup> La analgesia caudal que se obtiene es poco probable que tenga un componente supraespinal (central) debido a que la sección de la médula no atenúa sus efectos antinociceptivos, por lo que se cree que tienen un efecto a nivel local.<sup>101</sup>

Las diferentes respuestas observadas al administrar agonistas  $\alpha_2$  van a estar influenciadas por la localización y el subtipo de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos sobre el que actúan estos fármacos. Estudios realizados en la especie humana han demostrado que existe una gran concentración de receptores de tipo I en el ADME y que la concentración de estos receptores es más alta en los segmentos sacros de la médula espinal que en los segmentos lumbares y torácicos.<sup>136,176</sup>

En el caso de los rumiantes, se sabe que las neuronas del ADME son ricas en receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, a los cuales se unen agonistas u antagonistas administrados por vía epidural o sistémica. Los agonistas de estos receptores serían los responsables de producir analgesia. Sin embargo, se desconocen los subtipos de receptores presentes, por lo que sería interesante conocer la distribución de estos subtipos en el ganado vacuno para poder utilizar por vía epidural un agonista  $\alpha_2$  lo más específico posible con el fin de conseguir una analgesia más selectiva y con menor cantidad de efectos sistémicos.<sup>89,136,176</sup>

La aparición del efecto y la duración de la analgesia producida por un agonista  $\alpha_2$  tras la administración epidural depende de la habilidad del fármaco para difundir a través de las meninges y alcanzar su punto de actuación a nivel medular. Esta habilidad depende del tamaño molecular, de su forma y de la liposolubilidad que presente. Como ya vimos, las meninges están formadas por componentes acuosos y lipídicos. Los fármacos hidrofílicos atraviesan los componentes acuosos meníngeos fácilmente mientras que los fármacos hidrofóbicos se trasladan rápidamente a las zonas lipídicas. Así pues, los fármacos con liposolubilidad media atraviesan

rápidamente los tejidos, y por tanto, su efecto aparece antes aunque la duración media de su acción es más corta.<sup>136</sup>

Ya comentamos con anterioridad que los agonistas  $\alpha_2$  y los opioides producen una analgesia y sedación similar, aunque existen dos diferencias importantes en cuanto a sus efectos secundarios. En primer lugar, cuando los agonistas  $\alpha_2$  se administran por vía sistémica o epidural dan lugar a una reducción de la frecuencia cardíaca y a un aumento inicial de la presión sanguínea que se transforma, a los pocos minutos en normotensión o ligera hipotensión. Estos efectos están mediados a nivel espinal y supraespinal. En segundo lugar, a diferencia de los opioides, los agonistas  $\alpha_2$  tienen menor efecto sobre el sistema respiratorio.<sup>191</sup>

Existen estudios sobre los agonistas  $\alpha_2$  y los opioides que apoyan una relación de sinergismo entre estos dos grupos de fármacos al ser aplicados por vía epidural.<sup>145,164</sup> Esta relación nos permite utilizar dosis relativamente bajas de ambos grupos para alcanzar la analgesia deseada. La ventaja clara de este hecho es que podemos disminuir los efectos secundarios dependientes de la dosis asociados a cada tipo de fármaco.<sup>191</sup>

Los mecanismos por los cuales se produce sinergismo al administrar los agonistas  $\alpha_2$  y los opioides por vía epidural todavía no están claros, pero se han postulado diferentes hipótesis. Se ha sugerido que los parámetros farmacocinéticos de uno de los compuestos pueden verse alterados al ser administrados de forma simultánea junto con el otro fármaco, o dicho de otro modo, el aumento de los niveles de ambas sustancias en la médula espinal puede prolongar o aumentar la habilidad de ambos agentes para combatir el dolor en el punto de actuación.<sup>223,228</sup>

La segunda propuesta de sinergismo se basa en que ambos tipos de fármacos activarían el mismo segundo mensajero, la proteína G. La unión, tanto de los opioides como de los agonistas  $\alpha_2$ , a sus receptores es seguida de la activación de la proteína G. Esta activación va a dar lugar a alteraciones en el flujo de  $K^+$  a nivel celular, lo que finalmente desencadena una disminución en la liberación de neurotransmisores, provocando una inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa y una alteración de los voltajes transmembrana. El efecto general es que se producirá una inhibición de la transmisión del dolor mucho mayor al actuar juntos ambos tipos de fármacos.<sup>228</sup>

El tercer mecanismo sinérgico hace referencia a la localización de los receptores de los opioides y de los agonistas  $\alpha_2$ , que difieren en su situación anatómica (pre o postsináptico). Por eso, la estimulación simultánea de los receptores de ambas sustancias a nivel pre y postsináptico magnificaría los efectos producidos, mucho más que si cada fármaco actuase de forma independiente.<sup>223,228</sup>

### 3.V.5.1. Fármacos agonistas alfa 2 usados por vía epidural

#### 3.V.5.1.a. Xilacina

Su fórmula química se corresponde con 2-(2,6-dimethylphenylamino)-4H-5,5-dihydro-1,3-thiazina. Presenta una selectividad por los receptores  $\alpha_2$  frente a los  $\alpha_1$  de 160:1.<sup>94</sup> Aunque no fue reconocida como tal, la xilacina fue el primer agonista  $\alpha_2$  utilizado en la práctica veterinaria como analgésico y sedante. Fue sintetizada en Alemania en 1962 para su uso como agente hipotensor, pero se observó que tenía un importante efecto sedante en animales. A principios de los setenta aparecen los primeros artículos que hablan de la xilacina como adyuvante anestésico que elimina la hipertonicidad muscular producida por la ketamina en perros y gatos. También resaltan la capacidad que tiene para producir analgesia, sedación y relajación muscular cuando es administrada por vía endovenosa a caballos y vacas.<sup>20</sup> Sin embargo, no es hasta 1981 cuando se relacionan los efectos analgésicos y sedantes de la xilacina con la estimulación de  $\alpha_2$  adrenoceptores.<sup>1,145,232</sup> Existen marcadas diferencias en cuanto a la acción de la xilacina entre las diferentes especies. Así, los rumiantes son más sensibles, pues requieren una décima parte de la dosis administrada a especies no rumiantes para conseguir efectos similares. Por el contrario, la especie más tolerante a la xilacina es la porcina.<sup>23,232</sup>

La xilacina se puede administrar por vía parenteral y espinal (epidural y subaracnoidea). Tras la administración intramuscular los efectos se empiezan a observar a los 10-15 minutos, mientras que, estos mismos efectos se aprecian a los 3-5 minutos de su administración intravenosa. La vida media, tras la administración intravenosa, varía en función de la especie, siendo de 36 minutos en el ganado bovino. La duración de la analgesia se prolonga durante 15-30 minutos.<sup>232</sup>

Entre los efectos cardiorrespiratorios observados con mayor frecuencia tras la administración de la xilacina destacan la disminución de la FC, FR y  $\text{PaO}_2$ , hipertensión inicial y posterior descenso de la PA y bloqueos atrio-ventriculares de primer y segundo grado.<sup>33,249,253</sup>

En el ganado vacuno los efectos secundarios más importantes son la atonía ruminal, salivación y riesgo de regurgitación. Frecuentemente causa timpanismo, que suele ser de tipo transitorio en la mayoría de los casos y es consecuencia del éstasis ruminal e intestinal que se observa durante la sedación. El uso de xilacina, a su vez podría causar neumonía por aspiración y diarrea a las 12-24 horas de su aplicación. Otro efecto a reseñar es la marcada poliuria por inhibición de la ADH y del sistema renina-angiotensina.<sup>1,205,215</sup>

## Uso de la xilacina por vía epidural

La xilacina actúa a nivel central produciendo analgesia, sedación y relajación muscular. Se caracteriza por producir un bloqueo selectivo de las funciones sensoriales, provocando analgesia sin afectar a la función motora de los miembros.<sup>27,101,182,213,222,255</sup> Su administración epidural en vacuno, cerdos, ovejas, cabras y llamas da lugar a analgesia a nivel del periné.<sup>27,102,118,120,222,222</sup> En los caballos, la administración epidural de xilacina a dosis de 0.17 mg/kg da lugar a analgesia caudal y de 150 minutos de duración, sin los efectos sobre el comportamiento que se observan tras su aplicación sistémica.<sup>126</sup> En ponies, la xilacina administrada por vía epidural a 0.35 mg/kg produce analgesia perianal de mayor duración que la observada con dosis equivalentes de lidocaína. Análisis posteriores de la médula demuestran que su uso a nivel epidural no provoca ningún tipo de secuela.<sup>77</sup>

El ganado vacuno es mucho más sensible a la acción de la xilacina. La aplicación epidural de xilacina a 0.05 mg/kg, diluida en un volumen total de 5 ml de solución salina, a nivel de la primera y segunda vértebra coxígea, da lugar a analgesia bilateral en los dermatomas inervados por los nervios caudal, caudal rectal, perineal, pudendo y femoral cutáneo caudal. El inicio de la acción aparece a los 10-30 minutos, prolongándose al menos durante 180 minutos.<sup>30,31,216,222,255</sup> Esta aplicación epidural produce una disminución de la FC, FR, PaO<sub>2</sub>, presión venosa central (PVC), proteínas totales, movimientos ruminales, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) y un aumento de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), concentración de bicarbonato y exceso de bases. Los cambios en la temperatura rectal y el pH arterial no son significativos.<sup>216,222</sup> A nivel sistémico, los efectos observados son cabeza caída, ojos parcialmente cerrados, salivación y moderada distensión ruminal.<sup>30,31,35,222,255</sup> Para Chevalier, la xilacina administrada a nivel epidural en el ganado vacuno resulta efectiva en el control del dolor durante la cirugía, sin embargo, no proporciona analgesia postquirúrgica.<sup>35</sup>

Diferentes estudios realizados en ganado vacuno han demostrado que los principales efectos secundarios (depresión cardiorrespiratoria, atonía ruminal y salivación) pueden ser revertidos por la administración intravenosa de yohimbina o atipamezol.<sup>211,234</sup>

Si aumentamos la dosis epidural a 0.07 mg/kg en un volumen total de 7.5 ml de solución salina, se observa analgesia hasta el segmento torácico T10 a partir del minuto diez de su aplicación. Por tanto, se podrían realizar procedimientos quirúrgicos con el animal de pie a nivel de la ubre y del abdomen (cesárea, desplazamiento de abomaso), con una ataxia moderada.<sup>30,31,101,255</sup> La analgesia observada en la piel y músculos es adecuada, pero resulta menos satisfactoria a nivel del peritoneo, por lo cual en el 50% de los animales objeto de estudio, se hizo necesario infiltrar



localmente la línea de incisión ya que la administración de xilacina epidural no produce suficiente analgesia para llevar a cabo la laparatomía.<sup>30,255</sup>

La mayor desventaja que presenta el uso de la xilacina por vía epidural es que el tiempo que transcurre desde su administración hasta la presentación de la analgesia es mayor que cuando se emplean anestésicos locales.<sup>99</sup> En este sentido, la mezcla de xilacina y lidocaína a nivel epidural nos permite disminuir el tiempo de presentación de la analgesia.<sup>101,102,133</sup>

### 3.V.5.1.b. Medetomidina

Es el prototipo de los nuevos, potentes y selectivos agonistas  $\alpha_2$ .<sup>191</sup> Su fórmula química es 4(5)-(1-2,3-dimetilfeniletil) imidazol y su especificidad por los receptores  $\alpha_2/\alpha_1$  es de 1620:1.<sup>94</sup> Se trata de un fármaco lipofílico, que se elimina rápidamente. En perros y en gatos por vía sistémica induce sedación y analgesia dependiente de la dosis. Dentro de los márgenes recomendados, una mayor dosis no se corresponde con una mayor sedación pero sí aumenta la duración de la analgesia.<sup>84</sup>

La medetomidina provoca depresión respiratoria y alteraciones a nivel cardiovascular (arritmias, hipertensión e hipotensión, descenso del gasto cardíaco, etc). Estos efectos negativos se ven potenciados cuando se combinan con otros agentes sedantes y anestésicos.<sup>21,197,207</sup>

En cuanto a su uso por vía epidural, un estudio realizado por Sabbe *et al.*<sup>191</sup> en perros, demuestra que la *dexmedetomidina* (isómero activo de la medetomidina) actúa a nivel espinal sobre los receptores  $\alpha_2$  produciendo una importante analgesia y sedación, pero con unas alteraciones cardiorrespiratorias no menos importantes debido a su distribución sistémica. Estas alteraciones sólo se producen cuando se alcanzan elevados niveles plasmáticos del agente, por eso se recomienda el uso de dosis lo más bajas posibles.

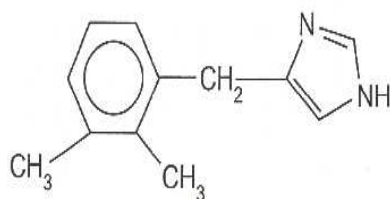
La mezcla de la medetomidina con agentes opioides en gatos (medetomidina 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y fentanilo 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produce un aumento del umbral del dolor en los miembros anteriores y posteriores, con signos de sedación en todos los animales.<sup>65,66</sup>

Existen pocos estudios sobre la administración epidural de medetomidina en el ganado vacuno aunque se sabe que induce analgesia caudal cuando es aplicada a nivel de Co1-Co2 en 10-15 minutos y que ésta dura aproximadamente 400 minutos. Se observa moderada sedación, ataxia y disminución de la FC y FR. La PAM, PAS y PAD permanecen sin cambios mientras aumenta la frecuencia de emisión de orina.<sup>136</sup>

### 3.V.5.1.c. Detomidina

La detomidina hidroclorehidrica, cuya estructura química es 4-(5)-(2,3 dimetilbencil) imidazol hidroclorehidrico, fue desarrollada en su origen como un analgésico sedante para su uso en caballos y ganado vacuno.<sup>5</sup> En comparación con la xilacina, la detomidina tiene mayor potencia y es más específica para los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos que para los  $\alpha_1$ , presentando una especificidad de 260:1.<sup>94</sup> Usada a dosis altas también puede estimular a los receptores  $\alpha_1$ . Se administra por vía parenteral y espinal y al tratarse de un compuesto liposoluble, presenta una amplia distribución por el SNC. Se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos se eliminan mayoritariamente por la orina.<sup>1,23</sup>

La administración de detomidina provoca un descenso de la FR y efectos cardiovasculares similares a los observados con la xilacina. Disminuye la contractilidad cardíaca y produce bradicardia, que será mayor cuanto más alta sea la dosis. También produce, con relativa frecuencia, bloqueos atrio-ventriculares de primer y segundo grado.<sup>1,23,39,119,195,253</sup>



**Figura 17: Estructura química de la detomidina**

Fuente: Caballero E, Ahumada F. SNC. Fármacos Tranquilizantes. En: Botana LM. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc Graw- Hill. Interamericana. 2002.

Se usa frecuentemente en preanestesia de caballos y vacas, observándose que la sedación y analgesia producida es mayor que con la xilacina a dosis equivalentes.<sup>1,172,232,250</sup> Puede ser utilizada en combinación con ketamina para producir períodos cortos de anestesia y si se administra junto con opioides, aumenta el grado de sedación y analgesia. En équidos, la administración de opioides solos produce excitación, sin embargo, ésta no se observa al combinarse con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos como la detomidina.<sup>1,145</sup>

### Detomidina por vía epidural

La detomidina, al igual que la xilacina, produce sedación, analgesia y relajación muscular al ser aplicada por vía epidural. En contraste, su aplicación en cerdos produce una mínima analgesia comparada con la

xilacina.<sup>118</sup> Se ha observado que la administración epidural de detomidina en caballos, a dosis de 60 µg/kg y diluida en un volumen total de 10 ml con solución salina, puede alcanzar los segmentos T14 y T15 de la médula espinal a los 10-15 minutos de su aplicación y su efecto perdura durante aproximadamente 147 minutos. El animal permanece de pie, observándose una moderada sedación y ataxia. Todos los animales tratados presentan una disminución de la FR, FC, PAS, PVC, PaO<sub>2</sub> y de las proteínas totales. Así mismo, se observan bloqueos atrio-ventriculares de segundo grado y un aumento en la diuresis renal, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato plasmático y exceso de bases. El pH arterial y la temperatura rectal no se ven alterados significativamente.<sup>214</sup>

En ovejas la administración epidural de detomidina produce analgesia bilateral desde el 1º dermatoma coxígeo hasta el 5º-6º torácico.<sup>8</sup>

Estudios realizados en ganado vacuno demuestran que la detomidina, administrada por vía epidural a dosis de 40 µg/kg, induce analgesia en el flanco y periné al menos durante 40 minutos. Se observa depresión cardiovascular y respiratoria, acompañada de hipomotilidad ruminal, moderada sedación (caída de la cabeza y párpados, salivación) y ataxia.<sup>176</sup> Sin embargo, Gomez de Segura *et al.*<sup>93</sup> afirman que la detomidina administrada por vía epidural en el bovino a dosis de 60, 90 y 120 µg/kg no induce analgesia ni sedación.

Según estudios recientes, la detomidina aplicada por vía intramuscular (40 µg/kg) provoca analgesia y efectos sistémicos en el ganado vacuno similares a los observados cuando se administra por vía epidural, no presentando ninguna ventaja esta última vía de administración.<sup>176</sup>

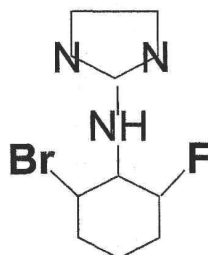
La combinación de detomidina (30 µg/kg) y morfina (0.2 mg/kg) por vía epidural se ha empleado con éxito en caballos para aliviar el dolor tras la cirugía de las extremidades posteriores.<sup>96</sup>

La mayoría de los efectos producidos por la aplicación epidural de la detomidina (depresión cardiopulmonar, hipotermia, éstasis ruminal) pueden ser revertidos tras la aplicación intravenosa de yohimbina o atipamezol. Esto nos indica que la mayor parte de las acciones producidas por este fármaco están mediadas por la activación de receptores alfa 2 adrenérgicos.<sup>220,219,217</sup>

### 3.V.5.1.d. Romifidina

Es el más nuevo de los agonistas α<sub>2</sub> y se ha utilizado como agente analgésico y sedante en caballos. Su fórmula química es 2-((2-bromo-6-fluorofenil)imino)imidazol monoclóhidrato, y aunque se sabe que es más específico por los receptores α<sub>2</sub>, se desconoce su especificidad exacta. Su ratio de selectividad α<sub>2</sub>/α<sub>1</sub> resulta controvertido, oscilando entre 340:1<sup>247</sup> y 440:1<sup>173</sup>, aunque otros estudios lo reducen hasta 93:1.<sup>171</sup> Las vías de

administración más utilizadas son la intravenosa y la intramuscular, mientras que la vía sublingual no es efectiva para producir sedación. Al ser aplicada por vía endovenosa los efectos sedantes aparecen antes y con mayor intensidad que cuando es administrada por vía intramuscular, aunque la duración de su acción es menor.<sup>79</sup>



**Figura 18: Estructura química de la romifidina**

Imagen cedida por Boehringer Ingelheim.

Estudios realizados por Freeman *et al.*<sup>79</sup> en la especie equina mostraron que la detomidina a dosis de 20 µg/kg presenta efectos sedantes similares a los producidos por la romifidina a dosis de 120 µg/kg pero de menor duración. Otros autores coinciden en afirmar que en el caballo la romifidina (80 µg/kg) proporciona una sedación similar a la obtenida con la xilacina (1 mg/kg) y la detomidina (20 µg/kg), pero con un menor grado de ataxia y con una mayor duración de acción.<sup>73</sup> Sin embargo, para Hamm *et al.*<sup>105</sup>, a las dosis recomendadas, la romifidina produce una sedación y analgesia más superficiales y de menor duración que la detomidina en el caballo.

Selmi *et al.*<sup>202</sup> observaron que la administración tanto de romifidina como xilacina en gatos produce un grado de sedación muy similar en ambos casos, aunque la analgesia y relajación muscular son significativamente menores para la romifidina. El efecto adverso más destacado es la bradicardia. Por su parte, Massone *et al.*<sup>143</sup> afirman que la romifidina (0.02 mg/kg, 10 veces menos que la xilacina) proporciona una buena analgesia en ganado vacuno, con un inicio de acción más lento pero de mayor duración que la observada para la xilacina. Los efectos cardiorrespiratorios y hematológicos son similares para ambos compuestos, por lo que se trata de una buena alternativa.

Los efectos cardiorrespiratorios observados tras la administración de la romifidina son similares a los expuestos previamente para los agonistas α<sub>2</sub> adrenérgicos. En caballos, perros y gatos se aprecia una disminución de la FC, primero un aumento y luego una caída de la PA, aumento de la PVC y de la presión arterial pulmonar y aparición de bloqueos atrio-ventriculares de

primer y segundo grado. Así mismo, se puede observar que a partir de una dosis determinada, las alteraciones cardiovasculares son similares aunque aumente dicha dosis, lo que nos sugiere que hemos alcanzado un efecto cardiovascular máximo o techo.<sup>81,154,177,202,229</sup>

En équidos se comprobó que la administración de sulfato de atropina por vía intravenosa a dosis de 0.005 ó 0.01 µg/kg, antes o después de la romifidina, revierte la bradicardia y los bloqueos atrio-ventriculares, sin afectar al grado de sedación.<sup>87</sup>

Al igual que el resto de los agonistas α<sub>2</sub> adrenérgicos, la romifidina provoca una marcada disminución de los movimientos gastrointestinales y timpanismo en rumiantes.<sup>80,143</sup>

En perros y équidos se observó que la combinación de romifidina y butorfanol actúa de forma más rápida, produciendo una sedación más efectiva y de mayor duración que cuando se aplica la romifidina sola. A excepción de un ligero aumento de la bradicardia y la bradipnea, los efectos secundarios de esta combinación no son mayores que cuando se administra como agente único.<sup>19,43,74</sup>

### Romifidina a nivel epidural

Existen muy pocos estudios realizados con la romifidina por vía epidural hasta la fecha. En uno de estos escasos trabajos se administra romifidina a nivel lumbo-sacro en cabras (dosis de 50 y 75 µg/kg) y se observa sedación, ataxia, disminución de la FC y de la PAM, aumento de la PVC y un ligero incremento de la temperatura rectal. Así mismo, aparecen bloqueos atrio-ventriculares de segundo grado en el registro electrocardiográfico. Los resultados de este estudio revelan que la romifidina a 50 µg/kg produce analgesia de moderada a completa en el periné y flanco. Sin embargo, al aumentar la dosis no aumenta la analgesia, aunque si los efectos secundarios.<sup>6</sup>

En esta misma especie, la combinación de romifidina (50 µg/kg) y ketamina (2.5 mg/kg) aplicada a nivel lumbosacro, tiene una aparición de acción más rápida y proporciona una mayor analgesia que con respecto al uso de la romifidina sola, aunque produce mayor grado de ataxia e incoordinación. Esto nos puede llevar a pensar en un posible sinergismo analgésico de esta combinación cuando es aplicada a nivel intratecal sin dar lugar a marcados efectos sistémicos.<sup>3</sup>

Recientemente, *Fierheller et al.*<sup>76</sup> han publicado el único estudio en ganado vacuno en el que se administra romifidina por vía epidural, combinada con morfina. Las dosis empleadas fueron 50 µg/kg para la romifidina y 0.1 mg/kg para la morfina, diluidas en suero fisiológico, en un volumen total de 30 ml. Esta combinación proporciona una buena analgesia en el flanco de los

bovinos desde el minuto 10 y durante, al menos, 12 horas. Se aprecia bradicardia, bradipnea y los animales permanecieron de pie, con evidentes signos de sedación (ptialismo, cabeza y párpados caídos, incoordinación). Sin embargo, no se detecta timpanismo y la saturación de oxígeno permanece en valores normales. Se trataría de una excelente combinación a la hora de proporcionar analgesia durante y después de una cirugía en el ganado vacuno. El único problema que plantea es el alto nivel de sedación de los animales, lo que retrasa su vuelta a la explotación.<sup>76</sup>

### 3.V.6. Antagonistas alfa 2 adrenérgicos

Una característica de los agonistas  $\alpha_2$  es la existencia de antagonistas específicos, este hecho los convierte en fármacos muy seguros ya que sus efectos se pueden revertir. Dentro de este grupo, los más conocidos son la yohimbina, la tolazolina y el atipamezol. Existen numerosos estudios sobre el uso de estos antagonistas por vía sistémica para revertir los efectos producidos por agonistas  $\alpha_2$ , incluso si son administrados por vía epidural.<sup>23,84,127,145,175,232</sup> En general, cuanto mayor sea la afinidad por el receptor tanto del agonista como del antagonista  $\alpha_2$  mayor será la reversión de los efectos.<sup>94</sup>

La yohimbina es un fármaco con una afinidad por los receptores  $\alpha_2/\alpha_1$  de 60:1. Ha caído en desuso por sus importantes efectos secundarios.<sup>23,84</sup>

Por su parte, la tolazolina tiene una duración de acción de 2 a 4 horas y su efecto es inmediato. Es equipotente sobre los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y su empleo en animales con tono simpático normal apenas altera la PA, aunque ésta disminuye mucho si el tono simpático es alto, por ejemplo en el caso de hipovolemia. Así mismo, bloquea las respuestas presoras reflexogénicas, lo cual da lugar a hipotensión postural o a un bloqueo de la hipertensión refleja causada por anoxia. Por otra parte, no anula el efecto de las catecolaminas sobre el corazón, por lo que su empleo genera una marcada estimulación cardíaca, con taquicardia y arritmias. Esto se ve favorecido por los elevados niveles de noradrenalina circulante, consecuencia del bloqueo de receptores  $\alpha_2$ . También actúa sobre receptores H<sub>2</sub>, lo que puede dar lugar a problemas gástricos.<sup>23</sup>

Finalmente, el atipamezol es el mejor antagonista para neutralizar los efectos de los agonistas  $\alpha_2$ , principalmente en perros. Presenta una afinidad por los receptores  $\alpha_2$  de 200 a 300 veces mayor que la yohimbina. Este fármaco no actúa sobre ningún otro receptor, lo que disminuye sus efectos adversos.<sup>23,84,145,231,232</sup>

### 3.VI. FÁRMACOS OPIOIDES

El término opioide se usa para designar a un grupo de fármacos naturales o sintéticos, con propiedades similares a las del opio o la morfina. Se emplean principalmente como analgésicos, aunque también presentan otros efectos farmacológicos. Los términos opiáceo y opioide pueden utilizarse indistintamente, aunque inicialmente, al hablar de opiáceos se hacía referencia a las sustancias derivadas del opio (morfina, codeína). Con el desarrollo de compuestos sintéticos, aparece la palabra opioide para referirse a todos los compuestos, naturales y sintéticos, con acciones similares a la morfina.<sup>114,159</sup>

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos que se caracterizan por actuar sobre receptores de membrana específicos, relacionados con la proteína G, produciendo analgesia. Así mismo, provocan depresión respiratoria y efectos psicológicos subjetivos.<sup>114</sup> También se pueden denominar analgésicos narcóticos, debido a su capacidad para inducir un estado de narcosis en los seres humanos y en algunas especies animales.<sup>159</sup>

Hoy en día, existe una gran variedad de opioides naturales y sintéticos que se diferencian por su potencia, características farmacocinéticas, y en algunos casos, por sus efectos secundarios, por lo que el clínico dispone de una gran variedad para escoger.<sup>232</sup> Se han venido empleando en medicina veterinaria para muchos fines, aunque a medida que se han ido conociendo los efectos adversos del dolor en los animales se ha incrementado su uso.<sup>159</sup>

#### 3.VI.1. Historia de los opioides

La palabra opio deriva del griego (“jugo”) y hace referencia a que se obtiene del jugo de la amapola, *Papaver somniferum*. Ya desde tiempos antiguos se han venido utilizando distintas sustancias para aliviar el dolor. La primera referencia indudable al jugo de la amapola se encuentra en los escritos de Teofastro en el siglo III a.C. Posteriormente, los médicos árabes emplearon con gran asiduidad el opio, aunque éste cayó en desuso debido a su toxicidad. No fue hasta el siglo XVI cuando Paracelso popularizó el empleo del opio en Europa.

El opio contiene más de veinte alcaloides diferentes. En 1806, Sertürner aisló la morfina y rápidamente se sucedieron los descubrimientos de otros alcaloides contenidos en el opio (codeína, papaverina). A mediados del siglo XIX se extendió el uso de los alcaloides puros en lugar de preparados de opio. Sin embargo, no fue hasta la Segunda Guerra Mundial cuando aparecieron los primeros compuestos sintéticos (meperidina y metadona). A partir de ellos y continuando con las investigaciones, se desarrollaron nuevos agentes y se descubrieron los receptores para los opiodes.<sup>114</sup>

### 3.VI.2. Clasificación y potencia de los opioides

Antes de poder clasificar a los opioides es necesario definir ciertos términos:<sup>1</sup>

- **Afinidad:** describe la capacidad de un fármaco para unirse a sus receptores en el organismo.
- **Actividad:** hace referencia a la capacidad para originar una acción en la célula donde reside su receptor.
- **Potencia:** indica la afinidad por los receptores opioides. Así, un fármaco puede ser muy potente (alta afinidad), aunque muestre poca o ninguna actividad al unirse al receptor. De forma errónea, a menudo se asume que la potencia de un opioide indica la capacidad para producir analgesia.
- **Eficacia:** describe las propiedades analgésicas de un opioide. Si dos fármacos tienen la misma actividad sobre un receptor, el fármaco con mayor afinidad será el más potente. Sin embargo, al comparar dos fármacos con igual afinidad, el opioide con mayor actividad será el más eficaz.

Si la actividad de los opioides estuviera limitada a un tipo de receptor, la relación entre eficacia, actividad y potencia podría ser sencilla, pero no es el caso. La afinidad y la actividad de un opioide puede variar entre los diferentes tipos de receptores, lo que origina variaciones en la eficacia analgésica.

Existen varias clasificaciones posibles. Clásicamente, los opioides se han dividido según su origen en tres grupos:<sup>114</sup>

- **Naturales:** se obtienen del jugo de la amapola (morfina, codeína, tebaína, papaverina).
- **Semisintéticos:** se desarrollan a partir de modificaciones en la molécula de la morfina o de la tebaína (heroína, hidromorfina, buprenorfina).
- **Sintéticos:** divididos a su vez en cuatro grupos: morfinianos (levorfanol), derivados de difenilpropilamina (metadona), benzomorfanos (pentazocina) y derivados de fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, sulfentanilo).

Una clasificación más útil es la que divide los opioides funcionalmente, según su comportamiento frente a los distintos tipos de receptores. Pueden ser activos sobre uno, dos o todos los receptores y la selectividad que presentan por ellos les conceden propiedades exclusivas y ayuda a predecir sus características farmacológicas.<sup>159</sup> De acuerdo a esto, los analgésicos opioides se han dividido en tres grupos:<sup>1,159</sup>

- **Agonistas puros:** inducen una respuesta máxima, y por lo general, tienen gran afinidad por los receptores  $\mu$ , y tal vez, por los receptores



$\kappa$  y  $\delta$ . Entre los agonistas puros se encuentran la morfina, la metadona, el fentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo.<sup>14</sup>

- **Agonistas parciales:** tienen afinidad únicamente por alguno de los receptores opioides, y presentan actividad sobre todos los receptores con los que interaccionan. Un ejemplo de este tipo de opioide es la buprenorfina.
- **Agonistas- antagonistas:** este tipo de opioides se unen a más de un tipo de receptor y son agonistas para unos y antagonistas o agonistas muy débiles para otros, como por ejemplo el butorfanol.
- **Antagonistas:** tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca, desplazando a los agonistas de sus receptores. El mayor inconveniente de revertir el efecto de los agonistas es que se elimina su efecto analgésico. El más representativo es la naloxona.

Los agonistas-antagonistas y los agonistas parciales muestran un techo terapéutico para la analgesia, es decir, a partir de cierta dosis su efecto no aumenta aunque se incremente ésta. Sin embargo, producen una menor depresión respiratoria, menor dependencia y sus acciones no son totalmente antagonizadas por la naloxona.<sup>114,159</sup>

En función de la afinidad que presentan los analgésicos opioides por los distintos tipos de receptores podemos elaborar el siguiente cuadro con los opiáceos más empleados en veterinaria.<sup>85,114,159</sup>

COMPUESTO	TIPO DE RECEPTOR		
	MU	KAPPA	DELTA
MORFINA	++	+	+
FENTANILO	+++	+	+
PENTAZOCINA	-	++	?
BUTORFANOL	-	++	?
BUPRENORFINA	p	-	?
NALOXONA	-	-	-

+: AGONISTA    -: ANTAGONISTA    p: AGONISTA PARCIAL    ? : EFECTO DESCONOCIDO

Tabla 1: Compuestos opioides y receptores sobre los que actúan

La morfina es el estándar para comparar la potencia analgésica de estos compuestos (morfina: 1). Sin embargo, esta relación de potencia no los hace más o menos eficaces en el control del dolor, únicamente indica la cantidad de fármaco que ha de ser administrado para conseguir el mismo efecto. Según esto la potencia de los principales agentes opioides sería:<sup>85,155</sup>

- Morfina: 1
- Meperidina: 0.125
- Fentanilo: 75-125

- Butorfanol: 3-5
- Buprenorfina: 30

### 3.VI.3. Receptores opioides y mecanismo de acción

La identificación “in vitro” de los lugares de unión de los opioides en el tejido cerebral de los mamíferos representó una nueva era en el conocimiento de la forma de actuación de estas sustancias y de como producían sus efectos asociados.<sup>159</sup>

Los fármacos opioides ejercen su acción a través de la unión a estos receptores específicos que se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC, médula espinal (láminas I y II del ADME) y a nivel periférico (aparato digestivo, sistema cardiovascular, endocrino).<sup>1</sup> Estos receptores se han clasificado como  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$  y  $\epsilon$ . De entre todos ellos, los más estudiados son los cuatro primeros, y en función de la unión a los mismos se clasifican los narcóticos.<sup>1,85</sup>

Cada uno de estos receptores tiene asociadas una serie de acciones. De esta forma, podemos establecer que:<sup>85,114</sup>

- **Receptores  $\mu$ :** producen analgesia espinal y supraespinal, depresión del SNC, bradicardia, miosis, depresión respiratoria, hipotermia, constipación, sedación, náuseas, vómitos y dependencia física.
- **Receptores  $\kappa$ :** median en la analgesia espinal, producen miosis, moderada depresión respiratoria y del SNC.
- **Receptores  $\sigma$ :** responsables de la excitación del SNC, analgesia, ansiedad, taquicardia, taquipnea, delirio, disforia y midriasis.
- **Receptores  $\delta$ :** las consecuencias de la estimulación de estos receptores son dudosas en el ser humano, aunque se cree que en los animales pueden producir analgesia y antinocicepción frente estímulos térmicos a nivel espinal.

Si bien las evidencias bioquímicas y farmacológicas indican que los distintos receptores son entidades moleculares diferentes, comparten ciertas características. Primero, todos actúan por modulación inhibitoria de la transmisión sináptica y su acción da como resultado la disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores. Segundo, están relacionados con las proteínas G. De esta forma, los opioides regulan sistemas de señales transmembrana relacionados con la adenilato ciclasa y con canales iónicos.<sup>150,206</sup>

Estos receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G e inhiben la actividad de la adenilato ciclasa. Su activación provoca también la inhibición de canales de  $\text{Ca}^{++}$  voltaje dependientes. Otra acción importante que desencadenan es la hiperpolarización de la

membrana al aumentar la permeabilidad al  $K^+$  mediada por una proteína G. Estas acciones provocan una disminución de la excitabilidad neuronal y en la liberación de neurotransmisores.<sup>114,183</sup> Así mismo, existen pruebas de que los opioides podrían movilizar  $Ca^{++}$  de sus depósitos internos, lo que explicaría algunos comportamientos excitadores observados con frecuencia *in vivo*.<sup>159</sup>

### 3.VI.4. Farmacocinética de los opioides

En general, los opioides son bien absorbidos por todas las vías, aunque por vía oral presentan un menor efecto que por vía parenteral debido al metabolismo hepático de primer paso. La ruta principal para su metabolismo es a nivel hepático mediante la conjugación con ácido glucurónico para formar productos activos e inactivos (la morfina-3-glucurónido es más potente que la propia morfina).<sup>14</sup> En el caso de la morfina, la vía hepática supone el 50% de su metabolismo, el otro 50% es extrahepático (a nivel renal, mucosa intestinal).<sup>159</sup>

Finalmente, la mayoría de los metabolitos se excretan en la orina por filtración glomerular. El 90% de la excreción total se produce en las primeras 24 horas tras su última aplicación. Sin embargo, en el caso de la morfina existe una circulación enterohepática responsable de pequeñas cantidades de morfina en heces y en orina durante varios días tras la última dosis.<sup>114</sup>

### 3.VI.5. Acciones farmacológicas de los opioides

#### 3.VI.5.1. Efectos sobre el sistema nervioso central

A nivel del SNC, los compuestos derivados de la morfina producen analgesia, somnolencia, modificaciones del estado de ánimo y embotamiento. El componente central de la analgesia inducida por la morfina se debe a la interrupción de la transmisión nociceptiva a nivel de las vías descendentes de la médula espinal. A dosis extremadamente elevadas, la morfina y sus derivados pueden provocar rigidez muscular y convulsiones, aunque los mecanismos por los cuales se producen éstas no están claros, y según el tipo de opioide, se pueden observar diferentes patrones de ataques. El empleo de morfina, incluso a dosis relativamente bajas, en ciertas especies provoca una gran excitación e hipertermia. Entre las especies en las cuales la morfina produce más excitación que sedación podemos destacar los caballos y gatos. La disminución de la dosis o la combinación con otros fármacos disminuye la incidencia de esta excitación.<sup>1,205</sup>

Los opioides reducen la sensación de dolor, sin pérdida de consciencia, siendo eficaces en casi todos los tipos de dolor agudo y crónico. Los analgésicos opioides pueden ser utilizados para proporcionar analgesia

antes, durante y después de la cirugía. Por su parte, el grado de analgesia dependerá de la afinidad del fármaco por el receptor, de la eficacia intrínseca del fármaco sobre el receptor, de la dosis administrada y de la farmacocinética.<sup>1,132,159</sup>

Por estimulación directa del centro tusígeno localizado a nivel del bulbo raquídeo, los opiáceos también inhiben el reflejo tusígeno.<sup>114</sup>

### 3.VI.5.2. Efectos sobre el sistema cardiovascular

Los efectos provocados por los fármacos opioides sobre el sistema cardiovascular son muy variables, dependiendo de la especie, la vía de administración y el tipo de fármaco. En un paciente sometido a dosis terapéuticas de morfina no se observan alteraciones importantes en la PA, FC ni en el ritmo cardíaco. A nivel del miocardio su actuación tampoco es significativa.<sup>204,239</sup>

La morfina y fármacos relacionados pueden provocar bradicardia e hipotensión al actuar sobre receptores opioides localizados en el núcleo del fascículo solitario del tronco encefálico, lo que origina una inhibición del tono simpático del corazón.<sup>159</sup> Sin embargo, a dosis bajas la morfina presenta una acción inotrópica positiva como consecuencia de la liberación de adrenalina y noradrenalina por las glándulas suprarrenales y las terminaciones nerviosas simpáticas.<sup>155</sup>

La dilatación de las arterias y venas periféricas producida por la morfina envuelve muchos mecanismos.<sup>34</sup> La administración rápida de morfina y otros opioides provoca liberación de histamina, la cual es responsable de la caída de la resistencia vascular periférica y de la hipotensión. La morfina también atenúa la vasoconstricción causada por el aumento de los niveles de CO<sub>2</sub>.<sup>204</sup>

En cualquier caso, los opiáceos proporcionan mayor estabilidad cardiovascular, aún a dosis altas, que la mayoría de los fármacos anestésicos.<sup>114</sup>

### 3.VI.5.3. Efectos a nivel respiratorio

Entre los efectos indeseables que pueden producir los opiáceos, la depresión respiratoria es el más grave. Dicha depresión es proporcional a la dosis.<sup>155</sup> A nivel del sistema respiratorio, los fármacos opioides provocan depresión al disminuir la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tronco del encéfalo a la hipercapnia. Así mismo, los opioides deprimen los centros medulares implicados en la regulación del ritmo respiratorio.<sup>204</sup> El resultado final es una disminución del volumen corriente y de la FR y con ello del volumen minuto. Sin embargo, la FR por sí sola no es un índice fiable de la depresión inducida por los opioides. El pH, PaCO<sub>2</sub> o la fracción espiratoria

final de CO<sub>2</sub> son los parámetros más útiles que nos establecerán el grado de depresión respiratoria provocada por los opioides.<sup>13,159</sup>

Sin embargo, en trabajos realizados en caballos,<sup>37</sup> cabras<sup>108,166</sup> y perros<sup>236</sup> a los que se les aplicaron opioides por vía epidural, no se apreciaron alteraciones importantes en los parámetros respiratorios.

La depresión respiratoria es un factor importante a tener en cuenta en medicina humana y veterinaria, aunque el uso de opioides en animales a dosis recomendadas rara vez induce una depresión clínicamente preocupante. Por regla general, mientras exista dolor, no se producirá una gran depresión respiratoria.<sup>204</sup>

### 3.VI.5.4. Efectos gastrointestinales y genitourinarios

A nivel del sistema gastrointestinal observamos como la morfina y sus derivados provocan náuseas, vómitos y salivación. Son efectos secundarios no deseados causados por la estimulación directa del centro regulador de la emesis localizado en el bulbo raquídeo.<sup>155,204</sup>

Los opioides reducen la actividad propulsora del tubo digestivo, lo que puede provocar estreñimiento. En este sentido, se registra una tendencia al aumento del tono del músculo liso y de los esfínteres, sin embargo, disminuye el peristaltismo, lo que se asocia a un retraso en el vaciamiento gástrico.<sup>12,159</sup> Además, disminuyen las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas retrasando la digestión de los alimentos.<sup>1</sup>

A dosis terapéuticas, aumentan el tono del uréter, músculo detrusor y esfínter vesical. El resultado final es la aparición de retención urinaria tanto en el hombre como en perros.<sup>46,63,110,114,170,243</sup>

### 3.VI.5.5. Otros efectos

Como los opioides actúan sobre los mecanismos termorreguladores del hipotálamo, reducen levemente la temperatura corporal. Sin embargo, dosis elevadas y repetidas en el tiempo pueden provocar un aumento de la temperatura corporal.<sup>114,155</sup>

Por lo general, la administración de opioides atenúa la respuesta endocrina y metabólica inducida por el estrés al actuar a nivel hipotalámico e hipofisario. Desde el punto de vista neuroendocrino, destaca la inhibición de la liberación GnRH (hormona liberadora de la gonadotropina), LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículoestimulante). Por el contrario, aumenta la liberación de la ACTH (hormona adenocorticotropa), de prolactina y ADH, disminuyendo la producción de orina.<sup>114,155</sup>

Los opiáceos se caracterizan, así mismo, por provocar miosis (constricción de la pupila) como consecuencia de una acción excitatoria sobre el nervio oculomotor, a la vez que aumenta el poder de acomodación del ojo y disminuye la tensión intraocular tanto en ojos normales como en ojos con glaucoma.<sup>114,204</sup> La excepción la volvemos a encontrar en gatos y équidos donde observamos midriasis.<sup>204</sup> Finalmente, no afectan directamente a la circulación cerebral, pero al provocar hipoventilación y aumento en los niveles de CO<sub>2</sub>, ocasionan vasodilatación cerebral y aumento de la presión intracraneal.<sup>114,155</sup>

### 3.VI.5.6. Tolerancia y dependencia

La tolerancia se puede definir como la disminución de la eficacia de un fármaco después de la administración repetida en el tiempo, o como la necesidad de aumentar la dosis para producir un determinado efecto. En el caso de los opioides aparece con bastante rapidez y repercute negativamente sobre muchos de sus efectos, incluida la analgesia. Aparece con frecuencia en seres humanos y, aunque se han observado casos en animales, es más raro.<sup>155,210</sup>

La dependencia física se define como la necesidad de continuar la administración de un fármaco después de una exposición previa para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. No hay ninguna comunicación sobre la aparición de este fenómeno en animales.<sup>159</sup>

### 3.VI.6. Uso de los opioides por vía epidural

El descubrimiento de receptores opioides en la médula espinal renovó el interés por la aplicación de estos fármacos por vía epidural. Aunque la administración de opioides por cualquier ruta da lugar a la unión con sus receptores, incluidos los de la médula espinal, se especuló con que la administración epidural o intratecal podría dar lugar a una mayor unión a estos receptores, y por tanto, permitiría disminuir su dosis.<sup>170,235</sup>

El primer estudio sobre la aplicación de opioides por vía epidural fue realizado en pacientes humanos en 1979.<sup>188,235</sup> Desde entonces, la analgesia producida por los opioides al ser administrados por esta vía ha sido utilizada en gran variedad de situaciones clínicas con distintos grados de éxito, tales como en el control del dolor post-operatorio, pacientes con cáncer, dolor crónico e intervenciones obstétricas.<sup>46,62,158,161,179</sup>

La aplicación epidural de opioides en pacientes humanos, al igual que tras su administración sistémica, produce efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, prurito, retención de orina y depresión respiratoria.<sup>7,188,235</sup>

En el hombre tras su aplicación epidural se observa una depresión respiratoria temprana en las dos primeras horas, que se atribuye a la

redistribución del opioide en sangre. La fase más tardía de la depresión respiratoria es el resultado de la distribución craneal del opioide por el líquido cefalorraquídeo, alcanzando el centro respiratorio situado en el cuarto ventrículo cerebral. Esta respuesta retardada se observa entre 6 y 24 horas tras la administración epidural de morfina. Sin embargo, en perros no se ha probado que estas complicaciones puedan llegar a ser clínicamente significativas.<sup>166</sup>

La administración epidural de opiáceos está justificada por la presencia de receptores opioides en el ADME (se ha descrito la presencia de receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  a nivel pre y postsináptico) cuya función fisiológica es la modulación inhibitoria del dolor. Los opioides difunden a través de las meninges que cubren la médula y el tejido nervioso, hasta alcanzar estos receptores. Para Aminkov y Torske, la administración espinal permitiría emplear dosis menores de los fármacos (en comparación con la vía sistémica), y en consecuencia, se observaría una disminución de los efectos indeseables.<sup>7,235</sup>

A nivel de la médula espinal, los opioides inducen analgesia por diversos mecanismos, algunos de los cuales no están completamente establecidos, aunque todos ellos están mediados por sus receptores. Los opiáceos se unen a los receptores pre y postsinápticos en las terminaciones espinales de las neuronas aferentes. El resultado final es la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios y una hiperpolarización de la membrana neuronal. De esta forma, se dificulta la transmisión del impulso nociceptivo y, en consecuencia, se producirá analgesia. Así mismo, los opioides administrados por vía sistémica activan sistemas inhibitorios, que desde el cerebro y tálamo, ejercen un control inhibitorio sobre la médula. Parece ser que esta activación se observa también tras la administración epidural de opioides. Finalmente, presentan efectos indirectos induciendo la liberación de neurotransmisores inhibitorios no opioides.<sup>7,41,235</sup>

Los opioides administrados por vía epidural deben llegar al líquido cefalorraquídeo tras atravesar las meninges y extenderse por la médula espinal. Inicialmente, se pensó que la duramadre era la primera barrera que los opioides debían atravesar para alcanzar su lugar de acción. Posteriormente, en estudios *in vitro* utilizando tejido meníngeo se sugiere que la primera y gran barrera que deben penetrar es la aracnoides. El paso de los opioides a través de las meninges compite con la recaptación y absorción sistémica por los vasos que drenan el canal epidural y también con los secuestros reversibles por el tejido adiposo.<sup>235</sup>

Los opioides con alta liposolubilidad tienen mayor afinidad por el tejido adiposo, por lo que existe tendencia a su secuestro en la grasa epidural y en las capas grasas de la médula espinal. Este efecto depósito puede explicar que se observen efectos clínicos tardíos para opioides liposolubles. Así mismo, existe una importante relación entre la liposolubilidad del opioide y la presentación y duración de la analgesia tras la administración

epidural.<sup>89,235</sup> Los opioides con mayor liposolubilidad, como el fentanilo, alcanzan antes el líquido cefalorraquídeo y se unen a los receptores de la médula espinal con mayor rapidez. Consecuentemente, también llegan a la circulación general de forma más rápida, lo que reduce el tiempo de analgesia. Estos opioides proporcionan una analgesia segmentaria, permaneciendo confinados en el punto de inyección, por lo que si ésta se realiza cerca de la zona dolorosa se podrá obtener una analgesia intensa y muy localizada.<sup>106,170,235</sup>

La morfina se caracteriza por su baja liposolubilidad, por lo cual, su inicio de acción es lento pero la duración de la analgesia es mayor. Esta baja liposolubilidad va a dar lugar a que la morfina atraviese las meninges de forma muy lenta y tarde más en alcanzar el líquido cefalorraquídeo y extenderse por la médula espinal. De esta forma, su paso a la circulación general es más sostenido, lo que aumenta el tiempo de actuación al retrasarse su eliminación.<sup>106,170,235</sup> La analgesia que produce parece tener un componente central importante, debido a que si se administra por vía epidural y se realiza una sección medular, el efecto analgésico se ve gravemente atenuado.<sup>101</sup>

La dosis de fármaco para ser administrado por vía epidural depende de la farmacocinética descrita anteriormente. Los fármacos más liposolubles necesitan una dosis epidural similar a la sistémica, mientras que, en los fármacos con menor liposolubilidad, la dosis a utilizar será menor.<sup>170</sup>

Los opioides administrados por vía epidural proveen de una muy buena analgesia frente al dolor agudo en la especie humana, pequeños animales, caballos y rumiantes.<sup>17</sup> A pesar de que las dosis empleadas puedan ser menores, también se producen efectos secundarios.<sup>111</sup> Por regla general, la administración epidural de opioides produce una analgesia segmentaria, profunda y de larga duración que no está asociada a la estimulación simpática ni al bloqueo motor, por lo que se convierten en una excelente alternativa en aquellos casos en los que se quiere que los animales permanezcan de pie.<sup>7,15,109,235</sup>

La combinación de opioides con otras sustancias analgésicas es muy frecuente, aunque no todos los opioides se comportan igual en estas mezclas.<sup>20</sup> Por ejemplo, la ketamina combinada con la morfina, aumenta su potencial analgésico, sin embargo, al administrarla con el fentanilo esto no ocurre.<sup>111</sup> La combinación apropiada de un opioide con un anestésico local provee de mayor analgesia sin provocar alteraciones motoras.<sup>50</sup> Al ser aplicados simultáneamente, disminuyen los efectos secundarios asociados a cada fármaco por separado.<sup>7</sup> Un claro ejemplo lo encontramos en los équidos, en los que se observa que la combinación epidural de butorfanol (0.25 mg/kg) y lidocaína (0.04 mg/kg), frente al butorfanol solo, incrementa la duración de la analgesia cutánea y visceral.<sup>50</sup> Así mismo, la combinación

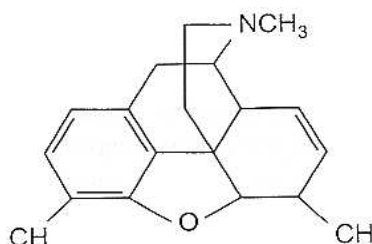


epidural de opioides y  $\alpha 2$  agonistas resulta también muy ventajosa y ya se ha tratado en capítulos anteriores.

A continuación, vamos a hablar brevemente de los fármacos opioides más empleados en veterinaria para su aplicación por vía epidural.

### 3.VI.6.1. Morfina

Debe su nombre a Morfeo, dios griego del sueño. La morfina es el opioide más utilizado en medicina veterinaria debido a su prolongada acción analgésica en relación con otros opiáceos. Es el prototipo de opioide agonista y la potencia del resto de los opiáceos se relaciona con la suya (valor:1). Su principal efecto farmacodinámico es la analgesia.<sup>53,85,114,159</sup> Los datos de la farmacología clínica de la morfina en animales no son completos, a pesar de su uso generalizado durante muchos años.<sup>114</sup> Su empleo está más extendido en pequeños animales, en los cuales se ha demostrado que la distribución, efecto y eliminación depende de la vía de administración.<sup>85</sup>



**Figura 19: Estructura química de la morfina**

Fuente: Nolan A. Opioides. En: Botana LM. Farmacología y Terapéutica Veterinaria.  
Ed: Mc Graw-Hill. Interamericana. 2002.

Entre los efectos secundarios más destacados encontramos la depresión de los centros medulares respiratorio, vasomotor y de la tos y la estimulación del centro del vómito. La depresión de los centros respiratorios da lugar a una disminución del volumen minuto, mientras que la hipotensión que origina su empleo se debe a la liberación de histamina. En la mayoría de las especies, la morfina no produce una depresión significativa del miocardio. Su acción sobre el SNC depende de la especie, como ya se ha indicado con anterioridad.<sup>114,232</sup>

El uso de la morfina está limitado en caballos debido a que provoca excitación y puede ser peligroso para el animal y para los cuidadores. En esta especie da lugar a una buena analgesia para el dolor superficial, aunque ésta es ligera para el dolor visceral.<sup>37,232</sup>

En el ganado vacuno, la morfina no proporciona una buena analgesia. El motivo de esta baja eficacia no está claro, aunque puede deberse a que exista escasez de receptores  $\mu$  en el SNC o a la baja disponibilidad de morfina tras su administración parenteral. En rumiantes, la morfina siempre ha de ser administrada por vía parenteral, ya que de otro modo sería inactivada por la microflora del rumen. La dosis recomendada es de 0.05-0.1 mg/kg.<sup>89,153</sup>

### Uso de la morfina por vía epidural

En pacientes humanos sometidos a cirugías abdominales mayores se ha observado que la administración de morfina por vía epidural mejora la recuperación con respecto a otros métodos analgésicos tradicionales.<sup>144</sup> Diferentes estudios han demostrado que la aplicación epidural de morfina provee de largos períodos de analgesia, entre 10 y 24 horas, dependiendo de la dosis y de la especie.<sup>111,158,180,188,235,242</sup> En bovinos, la morfina por vía epidural (dosis de 0.1 mg/kg, diluída en 10-20 ml de solución salina) proporciona analgesia durante aproximadamente 12 horas.<sup>89</sup>

Uno de los efectos secundarios observados en el hombre tras la aplicación epidural de morfina fue la marcada relajación del músculo detrusor y un aumento en la retención de orina.<sup>46</sup> Sin embargo, la aplicación de naloxona por vía endovenosa revierte estos efectos.<sup>179</sup> La retención de orina ha sido mencionada como una complicación potencial en perros, pero no está bien documentada en la literatura veterinaria.<sup>148</sup> Se han sugerido tres mecanismos a través de los cuales la morfina administrada por vía epidural puede inducir a la retención de orina. La primera teoría se basa en la inhibición local del detrusor, al actuar sobre los receptores opioides. La segunda teoría consiste en que la morfina inhibiría la activación del centro primario de la micción, aunque resultados experimentales recientes han demostrado que la relajación de la vejiga y la analgesia tras la administración epidural ocurre aproximadamente a los 15-30 minutos y es muy poco tiempo para que la morfina llegue a actuar a este nivel. Finalmente, la tercera teoría, y la más aceptada, explica la retención de orina como consecuencia de un mecanismo espinal. La morfina se uniría a los receptores del ADME, interrumpiendo el flujo nervioso parasimpático a través del sacro, dando lugar a la relajación del detrusor y aumentando la capacidad de llenado de la vejiga de la orina.<sup>106,110</sup>

Un hallazgo interesante es que la administración epidural de opioides para proporcionar analgesia intraoperatoria, tales como la morfina y el fentanilo, disminuye la CAM de los anestésicos inhalatorios sin provocar cambios cardiovasculares importantes. Esto se ha observado en pacientes humanos y en perros, mejorando las constantes hemodinámicas con respecto a pacientes anestesiados sólo con agentes inhalatorios.<sup>112,117,243,241</sup>

En estudios realizados en cabras, a las que se le administró morfina epidural (0.1 mg/kg) para el control del dolor postoperatorio, no se observó ninguna alteración en el pulso, PA o FC. Los animales sometidos a esta anestesia despertaron más tranquilos y sin signos de dolor.<sup>166</sup> Por otra parte, la administración de morfina epidural a ovejas gestantes no presenta efectos cardiovasculares adversos ni para la madre ni para el feto.<sup>49,108</sup>

La administración epidural de una combinación de morfina (2 mg/kg) y lidocaína (0.26 ml/kg) a perros anestesiados con halotano produce una disminución de la FC, PAS, PAD y PAM. Los cambios en los parámetros respiratorios no son significativos.<sup>7</sup> Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la analgesia obtenida en pacientes humanos que recibieron morfina epidural con o sin bupivacaína.<sup>62</sup>

La morfina epidural, al igual que los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, es absorbida por el líquido cefalorraquídeo y actúa sobre los receptores de la sustancia gelatinosa del ADME. Ambos tipos de fármacos inhiben la liberación de neurotransmisores como la sustancia P. Debido a que la sustancia P es importante en la percepción del dolor, es posible la inhibición de la transmisión espinal del dolor utilizando estas dos sustancias.<sup>221</sup> De esta forma, la administración epidural de una combinación de opioides y agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos bloquea las fibras sensibles, provocando analgesia sin alterar la función motora.<sup>96,241</sup>

En un estudio realizado en caballos, la analgesia producida por la morfina epidural (0.2 mg/kg) comienza a los 20 minutos y se extiende durante más de 480.<sup>186</sup> Por el contrario, la analgesia producida por la detomidina (30  $\mu$ g/kg) comienza a los 5 minutos de su aplicación y se mantiene durante 150.<sup>244</sup> Por tanto, la ventaja de la combinación de ambos fármacos será que la analgesia aparece antes y se extiende más en el tiempo.<sup>228</sup> Así, la combinación epidural de morfina y detomidina puede proveer analgesia entre 24 y 36 horas dependiendo de la severidad del dolor. Este aumento en la duración de la analgesia también se observa en la mezcla epidural de morfina (0.1 mg/kg) y medetomidina (0.005 mg/kg) utilizada en perros.<sup>15</sup>

### 3.VI.6.2. Fentanilo

El fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina. Se trata de un opioide con muy buena acción analgésica, pero con una importante limitación, su corta duración de acción (aproximadamente 30 minutos) que dificulta su utilización en el período perioperatorio. Sin embargo, la posibilidad de la infusión intravenosa constante permite mantener una buena analgesia durante la cirugía. El fentanilo tiene efecto acumulativo, por lo que dosis repetidas pueden aumentar la duración de su acción. Debido a su elevada liposolubilidad, se han desarrollado parches de fentanilo de absorción transdérmica, lo que permite aprovechar las

excelentes cualidades analgésicas del fentanilo sin tener que redosificar constantemente.<sup>85,114,159,232</sup>

Produce depresión respiratoria, que va desde una simple depresión hasta apneas ocasionales. Este efecto se puede observar a los 15 minutos de la administración intravenosa y puede perdurar más en el tiempo que la acción analgésica del fentanilo. También provoca bradicardia como consecuencia de su estimulación vagal pero ésta se evita con la administración previa de atropina.<sup>85</sup>

El fentanilo al ser aplicado por vía epidural se une de forma rápida a los receptores de la médula espinal. Por el mismo motivo, abandona con rapidez el espacio epidural y su duración de acción es corta, al igual que cuando se administra por vía intravenosa.<sup>65,235</sup> Se han realizado estudios en pacientes humanos para tratar de establecer la duración de su efecto analgésico, observándose que, tras la administración epidural la profundidad analgésica desaparece aproximadamente a los 120 minutos.<sup>122</sup>

Por otra parte, la aplicación de fentanilo por vía epidural (4 µg/kg) a gatos anestesiados con isofluorano, produce una disminución significativa de la FR, PAM y del pH sanguíneo. Por el contrario, se registra un incremento de la PaCO<sub>2</sub>. También, se aprecia un aumento del umbral del dolor en el miembro posterior a los 20 minutos de la aplicación, aunque esta analgesia no alcanza el miembro anterior.<sup>66</sup>

### 3.VI.6.3. Oximorfona

La oximorfona es un opioide con una liposolubilidad moderada. La aparición y la duración de su analgesia es intermedia entre los opioides que son extremadamente hidrofílicos como la morfina o extremadamente lipofílicos como el fentanilo. Basándose en su mayor liposolubilidad, la oximorfona puede dar lugar a una analgesia más segmentaria comparada con la morfina. Por esta razón, se tiende a utilizar para analgesia en procesos quirúrgicos que afecten a los miembros posteriores o al abdomen caudal.<sup>235</sup> Produce moderada depresión respiratoria y mínimos efectos cardiovasculares.<sup>42</sup>

Tras su administración epidural en perros (0.1 mg/kg) no se observan cambios neurológicos ni histológicos en la médula espinal.<sup>72</sup> Al aplicarse por esta vía provee de una analgesia más profunda, de mayor duración (alrededor de 420 minutos) y con un menor grado de sedación que cuando es aplicada por vía intramuscular.<sup>174,245</sup> El hecho de que administrada por vía epidural presente un menor grado de sedación puede atribuirse a que no alcance unos niveles tan altos en el plasma como tras su administración intramuscular. Dos de los diez perros que recibieron la oximorfona por vía epidural sufrieron bradicardia, aunque también se observó en uno de los perros a los que se le administró por vía intramuscular.<sup>245</sup>

### 3.VI.6.4. Butorfanol

El butorfanol es un opioide sintético, con funciones agonistas y antagonistas. Su acción se desarrolla sobre los receptores  $\kappa$  y  $\sigma$ . A su acción analgésica moderada se añade un marcado efecto antitusígeno. Produce menor depresión respiratoria que la morfina, y además, presenta un efecto techo, a partir del cual, un incremento en la dosis no provoca un aumento en la depresión respiratoria. También se ha observado un efecto techo en su capacidad analgésica, ya que, al aumentar la dosis, sus propiedades antagonistas pueden revertir alguna de sus acciones agonistas.<sup>85,170,232</sup>

El butorfanol no causa liberación de histamina al ser administrado por vía intravenosa, por lo que se trata de un fármaco muy seguro para ser utilizado por esta vía.<sup>170</sup> Su inicio de acción es rápido, apareciendo a los 5-7 minutos tras su aplicación intravenosa. La duración de su acción puede llegar a ser de 240 minutos, por lo que puede ser utilizado para el control del dolor perioperatorio.<sup>85</sup> Además, puede emplearse con éxito como sedante en animales combinándose con fenotiacinas o agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos.<sup>159</sup>

### 3.VI.6.5. Buprenorfina

La buprenorfina es un potente  $\mu$  agonista parcial selectivo, con una afinidad especialmente alta por su receptor. Posee una potencia 30 veces mayor que la morfina y presenta un efecto techo, por encima del cual, un aumento de la dosis no produce mayor acción del fármaco. Se trata de un analgésico muy seguro aunque, ocasionalmente, puede producir ligera depresión respiratoria.<sup>85</sup>

La asociación de este fármaco con su receptor es lenta, lo que se refleja en la lentitud en su inicio de acción. Su efecto máximo tras la administración intravenosa se observa aproximadamente a los 45-60 minutos. Posteriormente, se une de forma muy sólida a los receptores  $\mu$ , por lo que resulta muy complicado revertir sus efectos. La principal ventaja que presenta el uso de la buprenorfina es que su acción analgésica puede durar entre 8 y 12 horas aunque, raramente excede las 6 horas. Si se emplea para el control del dolor postoperatorio, produce una moderada sedación.<sup>159,170,232</sup>

## 3.VI.7. Antagonistas opioides

### 3.VI.7.1. Naloxona

La naloxona es el más antiguo de los antagonistas opioides puros. Se une a los mismos receptores que los opioides agonistas, pero carece de efectos

sobre ellos.<sup>170</sup> Se utiliza en la práctica médica y veterinaria para contrarrestar los efectos de agonistas completos o parciales, como ya hemos indicado anteriormente. Tiene una duración de acción corta, aproximadamente de 30 a 60 minutos, por lo que cuando se emplea para revertir los efectos secundarios de los fármacos opioides en animales (depresión respiratoria, retención de orina, sedación) debemos estar preparados para repetir la dosis a intervalos frecuentes.<sup>159,170</sup>

### 3.VII. MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE DURANTE LA ANESTESIA

Es habitual en la clínica veterinaria recurrir de forma sistemática a ciertos equipos más o menos sofisticados que permiten estudiar algunos parámetros de control en los pacientes. En anestesiología humana existen unas normas de obligado cumplimiento sobre la monitorización mínima para anestias recogidas en las Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología. Sin embargo, a día de hoy, no existe nada semejante en medicina veterinaria, por lo que el nivel y tipo de monitorización queda al criterio del anestesta o cirujano responsable.<sup>254</sup>

#### 3.VII.1. Monitorización cardiovascular

La oxigenación tisular es un proceso que depende de varios mecanismos fisiológicos. Así, los pulmones deben permitir el paso efectivo del gas hacia el plasma sanguíneo, la hemoglobina ha de encontrarse en las concentraciones adecuadas, el gasto cardíaco ha de permitir un flujo adecuado de hemoglobina oxigenada a través de los tejidos y la presión arterial debe permitir una adecuada perfusión coronaria y cerebral. Por tanto, es imprescindible la integridad de cada uno de estos componentes. De esta forma, durante la anestesia, su correcta funcionalidad debe registrarse de manera independiente.<sup>232</sup>

##### 3.VII.1.1. Frecuencia cardíaca (FC)

Para la medición de la FC se puede utilizar el fonendoscopio, el estetoscopio esofágico conectado a un amplificador o bien el electrocardiógrafo.<sup>91</sup> La FC debe coincidir con el pulso. La media en el ganado vacuno está entre 60-80 latidos/minuto. La edad, la raza y el temperamento del animal son factores importantes a la hora de determinar la FC en reposo.<sup>189</sup>

Una FC de más de 90 latidos/minuto en los bóvidos adultos en reposo, de más de 100 latidos/minuto en los bóvidos jóvenes o de más de 125 latidos/minuto en los terneros denota taquicardia. La taquicardia, aunque anormal, puede existir en enfermedades infecciosas, metabólicas, respiratorias, neoplásicas, cardíacas, enfermedades dolorosas, etc. Una FC inferior a 60 latidos/minuto (bradicardia) es rara en condiciones normales en el ganado vacuno y puede deberse a afecciones que aumentan el tono vagal, o en algunos casos, a enfermedades cardiovasculares.<sup>82,181,189</sup>

La FC en los bóvidos suele ser regular, sin alteraciones de la intensidad entre el primer y segundo sonido cardíaco.<sup>82</sup> En cuanto al ritmo cardíaco, sus alteraciones se pueden identificar mediante cualquiera de las técnicas que se usan para medir la frecuencia, aunque para la identificación de arritmias,

se precisa de un electrocardiograma.<sup>91,232</sup> Estas arritmias pueden ser indicativas tanto de problemas cardíacos como de enfermedades metabólicas.<sup>181</sup>

### 3.VII.1.2. Electrocardiografía (ECG)

La ECG estudia la actividad eléctrica del corazón. Siempre debemos tener en cuenta que un electrocardiograma normal no garantiza una correcta función contráctil del corazón, ni perfusión tisular, por lo que éstas pueden ser inadecuadas aún siendo normal dicho electrocardiograma.<sup>232</sup>

Durante el estudio electrocardiográfico la atención se centra, principalmente, en la forma de las ondas PQRST y sus posibles cambios. En términos generales, es un error muy difundido el considerar que la función cardiovascular está correctamente monitorizada con sólo la ECG. Se puede decir que se trata de una monitorización poco sensible y lenta a la hora de detectar problemas. Frente a estos inconvenientes, presenta una ventaja muy importante como es el hecho de ser una monitorización muy específica y que no es sustituible cuando se pretende diagnosticar arritmias cardíacas, dándonos información sobre su origen, tipo y gravedad. De esta forma, podemos seleccionar el tratamiento más adecuado, aumentando las posibilidades de éxito.<sup>232,254</sup>

Algunos de los fármacos utilizados en nuestro estudio provocan alteraciones electrocardiográficas, la más frecuentes son los bloqueos que pasamos a exponer. El bloqueo de conducción dentro del nodo atrio-ventricular puede variar de grado, desde un bloqueo parcial hasta completo. Según el grado de que se trate podemos clasificarlos en:<sup>116,233</sup>

- En el bloqueo atrio-ventricular de 1º grado se produce un retraso de la conducción en el nodo atrio-ventricular que resulta en una prolongación del intervalo P-R o P-Q. El retraso puede ser debido a un problema nodal, trastornos electrolíticos, aumento del estímulo vagal o ser inducido por fármacos.
- El bloqueo atrio-ventricular de 2º grado se debe a un fallo temporal en la conducción a través del nodo atrio-ventricular para uno o dos latidos. Los impulsos no conducidos suelen denominarse “impulsos fallidos”. En ocasiones se asocia a taquicardias supraventriculares, problemas en el nodo atrio-ventricular y fascículo de His, desequilibrios electrolíticos, aumento del tono vagal y arritmia sinusal o por la administración de distintos fármacos, incluidos algunos empleados en anestesia como los agonistas  $\alpha_2$ . Existen dos tipos de bloqueos de 2º grado:
  - Tipo Mobitz I: se observa un retraso progresivo en la conducción atrio-ventricular. El intervalo P-R se alarga a cada



- latido hasta que la conducción es bloqueada completamente y la onda P no va seguida de complejo QRS.
- Tipo Mobitz II: no hay prolongación del intervalo P-R antes de que aparezca el bloqueo súbito.
- El bloqueo atrio-ventricular de 3º grado comprende un bloqueo completo de la conducción, de manera que la actividad auricular no guarda relación con la despolarización ventricular.

### 3.VII.1.3. Perfusión sistémica

El tono vasomotor regula la perfusión visceral y la de otros órganos periféricos. La vasodilatación incrementa la perfusión periférica pero, si ésta es excesiva, provoca hipotensión. Por el contrario, la vasoconstricción desencadena hipertensión pero disminuye la perfusión periférica.

El tono vasomotor se registra mediante el estudio del color de las mucosas, el tiempo de llenado capilar, la producción de orina y la diferencia de temperatura entre las extremidades y el tronco del animal.<sup>232</sup>

### 3.VII.1.4. Presión arterial (PA)

La PA es el producto final de la relación entre el gasto cardíaco, la capacidad vascular y el volumen sanguíneo.<sup>232</sup> Es un parámetro esencial para estudiar el estado hemodinámico de un paciente. Cuando la presión arterial sistémica media disminuye, puede aparecer un compromiso importante en el riego cerebral, renal y coronario. Si no se corrige de forma rápida y eficaz, esta situación puede generar un fallo completo multiorgánico. Debemos recordar, además, que la inmensa mayoría de los protocolos anestésicos presentan un efecto vasodilatador periférico con disminución de la capacidad de los mecanismos de defensa para compensar estas hipotensiones. Si a esta situación le añadimos la deshidratación que supone una cirugía prolongada y las pérdidas de sangre previsibles, es muy frecuente que animales sometidos a anestesia general presenten cuadros transitorios más o menos graves y sostenidos de hipotensión sanguínea.<sup>254</sup>

La medición de la presión arterial debería incluir, de forma ideal, los siguientes parámetros: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM).

La PAS está relacionada de forma directa con el volumen de eyección de sangre del ventrículo izquierdo, la velocidad de eyección de esta sangre y la distensibilidad o flexibilidad de las paredes arteriales. La PAS es la máxima presión arterial que se detecta durante la eyección ventricular de sangre, esto sucede durante la sístole.<sup>254</sup>

La PAD está influida por la PAS en su punto máximo de intensidad, por la resistencia vascular periférica, el volumen sanguíneo y la duración del ciclo cardíaco. La PAD es la mínima presión arterial que se recoge durante el llenado de los ventrículos (diástole).<sup>91,232</sup>

La PAM es un valor matemático y no se corresponde con la media matemática de las presiones diastólica y sistólica, dado que el corazón está durante más tiempo en diástole que en sístole. Es fisiológicamente el valor más importante, ya que representa la presión media circulante, que determina la perfusión cerebral y coronaria.<sup>91</sup> La fórmula sería la siguiente:<sup>254</sup>

$$PAM = \frac{PAS - PAD + PAD}{3}$$

La PA en los animales puede registrarse de forma directa o indirecta. Como métodos indirectos tenemos la esfigmomanometría, el sistema Doppler y las técnicas oscilométricas.<sup>232</sup>

La esfigmomanometría indirecta consiste en la aplicación de un manguito ocluidor sobre la arteria de un apéndice cilíndrico. Al inflar el manguito, se aplica una presión sobre los tejidos circundantes que impide totalmente el flujo sanguíneo una vez que esta presión supera la PAS. A medida que disminuye la presión del manguito, su presión se hace inferior a la PAS, la sangre comienza a fluir de forma intermitente. Las oscilaciones del manómetro cuando se deshincha el manguito están provocadas por las ondas del pulso y se corresponden, aproximadamente, con la PAS, aunque este valor resulta ligeramente superior al registrado mediante las técnicas directas.<sup>232,254</sup>

Los equipos Doppler son más económicos. Sus detectores son muy delicados y normalmente se complementan con unos auriculares para el examinador que puede detectar el flujo sanguíneo gracias al sonido generado por el dispositivo Doppler. Se coloca un manguito de presión que se llena de aire por encima del dispositivo detector, se mide la presión del manguito de aire y se va permitiendo que vacíe de forma lenta y progresiva. Pueden registrar la PAS y la PAD, aunque los más comunes solamente miden la PAS. Los valores obtenidos se corresponden con una gran similitud a los tomados mediante métodos directos en la mayoría de las especies.<sup>232,254</sup>

La técnica oscilométrica consiste en la aplicación de un manguito alrededor de un apéndice, el cual experimenta cambios en su presión debidos a la variación del tamaño del apéndice. Estas variaciones están asociadas con las ondas del pulso a medida que el manguito se deshincha, reflejando los valores de la PAS, PAD y PAM, así como el ritmo cardíaco.<sup>232,254</sup>

Los métodos de medición indirectos no son totalmente adecuados, ya que, al ser de aplicación externa, son menos precisos en vasos de pequeño calibre,

si el flujo sanguíneo es bajo o ante una vasoconstricción.<sup>232</sup> Por el contrario, los métodos directos son más precisos y continuos. La cateterización directa de una arteria es el mejor procedimiento para llevar a cabo esta medición. Las arterias utilizadas con mayor frecuencia para este fin en grandes animales son la tarsal lateral, facial, auricular media, mediana y carótida común.<sup>60</sup> Sin embargo, se trata de métodos difíciles de aplicar con el animal consciente (resulta doloroso), provoca frecuentemente hematomas y requieren de más tiempo para poder realizarse. El procedimiento previo a la propia cateterización incluye una depilación y desinfección de la zona, y tras localizar la arteria, se realiza una pequeña incisión cutánea para poder cateterizar la arteria. El catéter se debe perfundir regularmente con una solución heparinizada y a éste se le puede acoplar un manómetro o un transductor. Este último sistema nos permite llevar a cabo un registro continuo de la presión.<sup>232</sup>

### **3.VII.1.5. Presión venosa central (PVC)**

La PCV es la presión hidrostática que existe en la luz de la vena cava craneal intratorácica, sin embargo, sería más interesante conocer la presión en el interior de la aurícula derecha. Para determinar este parámetro necesitamos colocar un catéter en la vena yugular de calibre grueso y de longitud suficiente para llegar a la porción torácica de la cava craneal. Las medidas pueden hacerse con un manómetro de agua o con un sensor específico conectado a un monitor multiparamétrico que indica los valores de presión de forma continua en la pantalla.<sup>60,254</sup> La PVC es un indicador de la eficacia del corazón como bomba, referido al retorno venoso.<sup>232</sup>

### **3.VII.1.6. Gasto cardíaco**

Es un parámetro de flujo y resulta más relevante como referencia de la perfusión sistémica que los parámetros de presión sanguínea. Clínicamente se determina con mayor facilidad mediante técnicas de termodilución. Cuando estas técnicas no están disponibles, los cambios en la calidad del pulso ofrecen una información grosera sobre el volumen de eyección.<sup>60</sup>

## **3.VII.2. Monitorización respiratoria**

### **3.VII.2.1. Signos físicos**

El clínico puede evaluar la eficacia del sistema respiratorio durante la anestesia, controlando una serie de parámetros. La FR normal de una vaca lechera en reposo varía de 18 a 28 movimientos respiratorios por minuto según Gibbons<sup>90</sup> y de 15 a 35 por minuto según Rosenberger.<sup>189</sup> Es importante

observar el ritmo, la naturaleza y el esfuerzo realizado durante la respiración, ya que los patrones arrítmicos indican la existencia de un problema sobre el control nervioso de dicha función.<sup>232</sup>

El ritmo respiratorio posee un valor limitado. Un cambio en el ritmo respiratorio normal durante la anestesia es, con frecuencia, indicativo de una alteración subyacente: planos anestésicos muy ligeros o demasiado profundos, estados de hipoxemia, hipertermia, hipotensión, etc.

Otros indicadores de la función pulmonar, como son los volúmenes respiratorios, se pueden apreciar visualmente mediante la observación de la pared torácica. En caso de comprobar la existencia de un volumen corriente reducido, éste no presenta ningún problema, siempre y cuando el ritmo respiratorio sea lo suficientemente rápido como para conseguir una ventilación alveolar normal.<sup>232</sup>

### 3.VII.2.2. Gases sanguíneos y equilibrio ácido-base

El organismo cuenta con un complejo sistema de retroalimentación para el control de las funciones del sistema respiratorio. Consta de quimiorreceptores a nivel de la médula oblongada en el SNC que detectan los niveles de CO<sub>2</sub> (estimulan la ventilación cuando aumentan dichos niveles) y quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos sensibles al O<sub>2</sub> (si disminuye el nivel de O<sub>2</sub> estimulan la respiración).<sup>254</sup>

En general, la anestesia deprime los receptores de CO<sub>2</sub> y en menor proporción los de O<sub>2</sub>, por lo que resulta más útil contar con registros de CO<sub>2</sub> a la hora de monitorizar al paciente.<sup>241</sup> Esto explica que sea posible que se acumule CO<sub>2</sub> sin que se estimule la respiración, al estar inhibidos los quimiorreceptores del SNC. Sin embargo, si existe una disminución de los niveles de O<sub>2</sub>, ésta es detectada.<sup>232,254</sup>

La medición de los gases sanguíneos y del equilibrio ácido-base en sangre arterial es una de las formas más precisas de controlar la función pulmonar, aunque también es una de las formas más complejas y costosas de hacerlo.<sup>203</sup>

La sangre arterial heparinizada recogida en condiciones anaerobias se destina a las determinaciones del pH, presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) y presión de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>). Estos dos últimos valores se expresan en milímetros de mercurio (mm Hg), corregidos generalmente con respecto a la temperatura del paciente. A partir de estos datos, también se puede obtener el contenido de bicarbonato de la sangre (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Frecuentemente, la expresión de los datos ácido-base incluye también el exceso de base (déficit), calculado a partir de un normograma basándose en los valores de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> del paciente y en la concentración de hemoglobina.

Este dato es de especial valor para el clínico para poder determinar la cantidad de  $\text{HCO}_3^-$  necesaria en un tratamiento.<sup>60</sup>

### **3.VII.2.2.a. pH**

El pH normal es de 7.40 (no suele expresarse con ningún tipo de unidades), con un margen aproximado de 7.35 a 7.45, dependiendo de cada especie, la sensibilidad del equipo de medida, la técnica de recogida y el posible error de laboratorio. Un pH inferior a 7.35 significa acidosis (acidemia), mientras que un pH superior a 7.45 indica alcalosis (alcalemia).<sup>61</sup>

### **3.VII.2.2.b. Presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ )**

El segundo componente esencial para la determinación del equilibrio ácido-básico es la  $\text{PaCO}_2$  en sangre arterial. Los límites normales de la  $\text{PaCO}_2$  van de 36 a 44 mm Hg, siendo la media 40 mm Hg. La  $\text{PaCO}_2$  es controlada por la ventilación pulmonar, de forma que la hiperventilación va a provocar disminución de la  $\text{PaCO}_2$  por debajo de 35 mm Hg y un aumento del pH (alcalosis respiratoria). Por otra parte, cuando disminuye la ventilación existe una situación de hipoventilación que desencadena un aumento de la  $\text{PaCO}_2$  por encima de 45 mm Hg y un descenso del pH. Aparece así, un estado de acidosis respiratoria.<sup>164,232</sup>

### **3.VII.2.2.c. Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )**

El aumento o disminución de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  está regulado principalmente por el riñón. La eliminación o conservación renal de  $\text{HCO}_3^-$  es lenta y su efecto sobre el pH, resulta tardío en comparación con los rápidos cambios debidos a las alteraciones que se producen en la ventilación. Cuando la concentración aumenta por encima de 26 miliequivalentes por litro (mEq/l), el pH aumenta, produciéndose una alcalosis metabólica. Una caída en los niveles de  $\text{HCO}_3^-$  por debajo de 22 mEq/l provoca una disminución del pH sanguíneo, y en consecuencia, una acidosis metabólica.<sup>60</sup>

Una cantidad excesiva de ácidos fuertes, como se observa en estados de shock con la acumulación de ácido láctico y pirúvico, también se traduce en una acidosis metabólica cuando el sistema tampón bicarbonato-ácido carbónico se agota en su intento por neutralizar los ácidos y mantener el pH orgánico.<sup>107</sup>

### **3.VII.2.2.d. Presión de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ )**

Aunque la determinación de la  $\text{PaO}_2$  en sangre no es una parte integral del equilibrio ácido-base, es uno de los dos gases sanguíneos que normalmente

se señalan. La  $\text{PaO}_2$  normal mientras se respira aire ambiental es de 90 mm Hg, con una oscilación de 70 a 95 mm Hg, dependiendo de la especie, la velocidad y la profundidad de la respiración y la posición del animal (de pie o en decúbito). Una  $\text{PaO}_2$  de 70 mm Hg, a un pH de 7.4, representa una saturación de oxígeno en sangre de aproximadamente un 94%. En condiciones normales, este nivel es aceptable. Una baja tensión de oxígeno, cualquiera que sea el porcentaje de  $\text{O}_2$  inspirado, se define como hipoxemia.<sup>60,232</sup>

### **3.VII.2.2.e. Exceso y déficit de bases**

Un exceso real de bases es una expresión utilizada para describir un desequilibrio metabólico. El exceso de bases indica la cantidad de ácidos o de bases fuertes que serían necesarias para restablecer el valor del pH sanguíneo a 7.4 a una temperatura de 37° C, si la  $\text{PaCO}_2$  se mantuviera a 40 mm Hg. Cuando existe acidosis, el exceso de bases se expresa como valor negativo.

En la práctica un exceso de bases negativo se utiliza para estimar la cantidad de bicarbonato necesaria para conseguir que el pH del líquido extracelular alcance un valor de 7.4. De manera similar, el exceso de bases positivo puede utilizarse para determinar la cantidad de ácido fuerte que se necesitaría para corregir una alcalosis metabólica extracelular.<sup>60</sup>

### **3.VII.2.3. Capnometría**

En la actualidad se acepta de forma generalizada la monitorización del  $\text{CO}_2$  durante la anestesia. Se trata de medir la concentración de anhídrido carbónico espirado (end-tidal  $\text{CO}_2$ ). El  $\text{CO}_2$  es el producto de deshecho generado por el metabolismo tisular que, transportado por el sistema venoso, llega a los pulmones, difunde a los alveolos y es eliminado mediante la ventilación.<sup>232</sup>

La capnometría es una técnica no invasiva de monitorización continua de la presión parcial del  $\text{CO}_2$  en los gases espirados, que se ve influenciada por la tasa metabólica tisular, la función hemodinámica y la función respiratoria-ventilatoria.

La medida del  $\text{CO}_2$  al final de la espiración es semejante a la presión parcial de  $\text{CO}_2$  en las arterias y a nivel alveolar, siempre que la funcionalidad pulmonar sea normal. En general, el valor medido es un poco inferior a la verdadera presión parcial de  $\text{CO}_2$  arterial, pero en pacientes sin graves patologías respiratorias esta diferencia es poco trascendente.

Existen varios tipos de equipos disponibles que se basan en la espectrofotometría de masas, en la técnica de dispersión de Raman y en el

análisis de infrarrojos. Los más utilizados son estos últimos, que se colocan en el tubo espiratorio del circuito anestésico y se basan en la cantidad de luz infrarroja que absorbe el CO<sub>2</sub> de una muestra de gas espirado.<sup>232,254</sup>

### 3.VII.2.4. Pulsioximetría

La pulsioximetría permite la monitorización del pulso y la saturación parcial de la hemoglobina en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) mediante sondas no invasivas colocadas en diversas localizaciones externas del animal como la lengua, los labios o la cola. Se basa en la absorción de la luz infrarroja transmitida a través de la sangre. Las diferentes formas en las que se puede encontrar la hemoglobina (oxihemoglobina, hemoglobina reducida, metahemoglobina y carboxihemoglobina) absorben esta luz con diferentes y específicas longitudes de onda. Sin embargo, existen diversas situaciones en las que la utilidad de la pulsioximetría es limitada, como por ejemplo, en los casos en los cuales se produce vasoconstricción.<sup>232,254</sup>

### 3.VII.3. Movimientos ruminales

Los movimientos retículo-ruminales responden a una regulación neurohormonal. Los centros gástricos superiores situados en la médula oblongada (bulbo raquídeo) reciben los estímulos a través de los nervios aferentes de los receptores mecánicos y químicos de la pared de la cavidad bucal, faringe, esófago y gastrointestinal, de otras partes del SNC y de la sangre. La regulación autónoma se realiza a través del sistema nervioso intramural (entérico).

La auscultación retículo-ruminal debe ser doble, ya que es posible, aunque no es fácil, diferenciar las contracciones primarias y secundarias de los preestómagos de los rumiantes. La contracción primaria del retículo es bifásica, produciendo un ruido de tintineo o gorgoteo. Se puede escuchar mediante auscultación, entre el sexto y octavo espacio intercostal, a nivel de la articulación escápulo-humeral, a la vez que se apoya la mano sobre el hueso del ijar. Estas contracciones se originan durante la alternancia de elevaciones y depresiones de la citada fosa paralumbar.

La contracción del saco dorsal se detecta por la observación de la fosa sublumbar izquierda, por palpación, ejerciendo presión con las manos o, de forma más fiable, por palpación y auscultación (frecuencia normal 2-3/minuto). Se escucha un sonido de “trueno” de intensidad variable, que precede al movimiento ascendente y descendente del hueso del ijar.<sup>32,181</sup>

Escuchar ruidos ruminales no equivale a un funcionamiento normal del rumen y cambios en la motilidad ruminal son indicativos de enfermedad.<sup>32</sup>

### 3.VII.4. Temperatura corporal

La temperatura normal en una vaca lechera adulta es de 38-39 °C,<sup>29,88, 173</sup> siendo algo más alta (38.5-40 °C) en los terneros de hasta un año de edad. Aunque se considera la temperatura rectal como equivalente a la interna u orgánica, pueden existir variaciones en algunos casos (presencia de gas, diarrea, relajación del esfínter, etc).<sup>32</sup>



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérrgicos y opiáceos*

## *4. Material y Métodos*



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. MATERIAL



**Figura 20: Ejemplar de raza frisona**

Fuente: Catálogo sementais. Xenética Fontao. Ano 2006.

Para realizar este estudio se han utilizado 12 vacas adultas de raza Frisona-Holstein, no gestantes, en buen estado de salud y con un peso que oscilaba entre 545 y 660 kg. Se escogen animales de esta raza por ser una de las más extendidas a nivel mundial por su aptitud lechera. Todos los animales fueron sometidos a un examen físico exhaustivo para comprobar que se encontraban en

perfecto estado de salud y permanecieron alojados en el animalario del Hospital Clínico Veterinario Rof Codina (Facultad de Veterinaria de Lugo, USC, España). Este trabajo cumple con todos los requisitos tanto

autonómicos y nacionales como europeos relativos a la experimentación animal. Una vez finalizado el experimento fueron sacrificados e incinerados.

Los animales se dividieron en dos grupos de 6 individuos. A ambos grupos se les administró por vía epidural una mezcla anestésica constituida por un anestésico local (lidocaína), un opioide (morfina) y un agonista  $\alpha 2$  adrenérgico (detomidina para un grupo y romifidina para otro). En ambos grupos se estudió el nivel de analgesia alcanzado y los efectos cardiorrespiratorios producidos.

## **4.1.2. Equipamiento e instrumental**

### **4.1.2.1. Fármacos anestésicos**

Los anestésicos utilizados en este estudio para la cateterización auricular y la administración epidural fueron:

- Lidocaína inyectable 2%, viales de 5 ml (laboratorios Braun, España).
- Cloruro morfico 2%, ampollas de 2 ml (laboratorios Braun, España).
- Detomidina 1% (Domosedan<sup>®</sup>), viales de 20 ml (laboratorios Pfizer, España).
- Romifidina 1% (Sedivet<sup>®</sup>), viales de 20 ml (laboratorios Boehringer Ingelheim, España).
- Xilacina 2% (Rompún<sup>®</sup>), viales de 20 ml (laboratorios Bayer, España).

### **4.1.2.2. Monitorización**

Para la monitorización y recogida de los valores en este estudio se utilizó el siguiente equipamiento:

#### **Presión arterial sistólica, diástolica y media**

- Catéteres de polietileno 20 GA (Insyte<sup>®</sup>, Becton Dickinson S.A., España) insertados percutáneamente en la arteria auricular.
- Llave de tres vías (Discoset<sup>®</sup>, Intraven S.A.).
- Equipo para la medición de presiones invasivas (Diascope 2 S&W Medico Teknik A/S, Alberslund, Denmark).
- Prolongadores de la línea arterial de polietileno (Portex<sup>®</sup>) de 1.5 m de longitud.
- Suero salino heparinizado (suero fisiológico Braun<sup>®</sup> de 500 ml, con 5 ml de heparina sódica 1%).

### Frecuencia cardíaca y ECG

- Monitor electrocardiográfico (Diascope 2 S&W Medico Teknik A/S, Alberslund, Denmark).
- 3 electrodos de pinzas de cocodrilo.
- Gel polímero (Sonigel OTC).
- Papel termosensible para registro electrocardiográfico.

### Gasometría sanguínea y equilibrio ácido-base

- Equipo analizador de gases sanguíneos ABL 5, Radiometer, Copenhagen, distribuido por Radiometer España, S.A.
- Jeringas de 2 ml (Becton Dickinson S.A., España).
- Heparina sódica Leo 1%, 5000 U.I., viales de 5 ml (BYK Leo, España).
- Contenedor con hielo para el transporte de las muestras de sangre arterial.

#### 4.I.2.3. Material auxiliar

Para la realización de este trabajo también se utilizó el siguiente material:

- Termómetro digital.
- Fonendoscopio.
- Rasuradora.
- Esparadrapo.
- Antisépticos (alcohol, povidona iodada).
- Gasas.
- Guantes de látex.
- Agujas 20G 1 ½, 0.9×40 (Becton Dickinson S.A., España).
- Jeringas de 1ml, 2ml, 5ml y 20 ml (Becton Dickinson S.A., España).
- Agujas espinales 20G, 0.9×90 (Becton Dickinson S., España)

## 4.II. MÉTODOS

### 4.II.1. Determinación del volumen y dosis a aplicar por vía epidural

La anestesia epidural, tanto en el hombre como en ciertas especies domésticas, se ha convertido en una técnica muy popular en los últimos años. Aunque su uso es bien conocido, no está claro el volumen que debe ser administrado para alcanzar el nivel de analgesia deseado. Estudios recientes llevados a cabo en pacientes humanos establecen que la edad, el peso, la

altura, gestación, podrían influir en el avance craneal de la solución anestésica por el canal vertebral. De todas formas, si en el hombre no existe mucha información al respecto, en las especies domésticas ésta es todavía más escasa.

En nuestro estudio pretendemos que la mezcla anestésica alcance T13 para conseguir analgesia total en ambos flancos sin provocar decúbito en el animal. Lopez *et al.*<sup>138</sup> establecen un volumen de azul de metileno en terneros de 0.15 ml/kg y Fierheller *et al.*<sup>76</sup> utilizan un volumen de 30 ml en el ganado vacuno adulto con objeto de insensibilizar el flanco. A nosotros estos volúmenes nos parecen excesivos y, debido a las pocas referencias escritas, comenzamos a experimentar con diferentes volúmenes.

El proceso no sigue unas pautas descritas y nos basamos en el efecto producido para ir modificando el volumen, la concentración y las dosis de los fármacos hasta llegar al efecto deseado con el menor volumen y con las dosis más bajas. Empezamos con un volumen que correspondía a la suma de los volúmenes de los diferentes fármacos empleados en nuestra combinación a las dosis recomendadas en la bibliografía para su uso por vía epidural. Así, suponiendo un peso de 500 kg para un bovino adulto, utilizamos: lidocaína al 2% a 0.2 mg/kg (volumen de 5 ml), morfina al 1% a una dosis de 0.1 mg/kg (volumen de 5 ml) y detomidina al 1% a 10 µg/kg (volumen de 0.5ml). El volumen total aplicado por vía epidural fue de 10.5 ml y lo que se obtuvo con esta mezcla fue una analgesia caudal similar a la que se obtiene cuando se emplea únicamente lidocaína. El animal permanece de pie.

Desconocemos, en este punto, si no hemos alcanzado el flanco porque el volumen o las dosis administradas son insuficientes. El siguiente paso consiste en ir aumentando la dosis de detomidina hasta 30 µg/kg (1.5 ml), con lo que el volumen total es ahora de 11.5 ml. El animal permanece de pie y el área insensibilizada aumenta pero aún no llegamos al flanco.

A continuación, aumentamos el volumen de la combinación anestésica añadiendo NaCl al 0.9% (suero fisiológico) de forma paulatina hasta llegar a un volumen total de 15 ml. Observamos que existe analgesia caudal, disminuye la sensibilidad en el flanco pero la vaca se tumba. Por lo tanto, el volumen parece excesivo.

Decidimos retirar de la mezcla la morfina, manteniendo la lidocaína y la detomidina a las dosis indicadas, completando el volumen con NaCl 0.9% hasta llegar a 15 ml. Comprobamos que los animales se tumban y que la analgesia obtenida es muy similar a la de la mezcla con lidocaína, detomidina y morfina. La conclusión a la que llegamos es que el volumen de 15 ml resulta excesivo y que debemos aumentar la dosis de morfina para llegar a la analgesia deseada.

El siguiente paso consistió en aumentar la dosis de morfina a 0.2 mg/kg y la concentración al 2%, con un volumen total de 14 ml. La vaca no se tumba,

disminuye la sensibilidad en el flanco, pero sigue existiendo reflejo panicular. Finalmente, al administrar una dosis de morfina al 2% a 0.3 mg/kg (7.5 ml) con la lidocaína al 2% a 0.2 mg/kg (5 ml) y la detomidina al 1% a 30 µg/kg (1.5 ml), en un volumen total de 14 ml, conseguimos que la vaca no se tumbe y logramos analgesia en el flanco.

Al medir la distancia entre el punto de inyección epidural y T13 observamos que ésta es de  $83.3 \pm 1.1$  cm. Teniendo en cuenta que el volumen adecuado para nuestra combinación anestésica es de 14 ml, podemos establecer que se necesita un volumen de 0.17 ml por centímetro de columna.

Estos resultados también se comprobaron para la combinación de lidocaína al 2% a 0.2 mg/kg (5 ml), morfina al 2% a 0.3 mg/kg (7.5 ml) y romifidina al 1% a 30 µg/kg (1.5 ml), en un volumen total de 14 ml.

## **4.II.2. Administración epidural de la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina**

### **4.II.2.1. Cateterización de la arteria auricular**

Previo al trabajo experimental se cateteriza la arteria auricular, lo que nos va a permitir medir las presiones sanguíneas y recoger las muestras seriadas de sangre arterial para analizar el pH y los gases sanguíneos.

Siete días antes de comenzar el protocolo experimental los animales fueron sedados con xilacina (0.05 mg/kg) administrada en la vena coxígea. Tras el rasurado y desinfección de la zona, se introduce un catéter de 20 GA en la arteria auricular, fijándolo con esparadrapo al pabellón auricular. A continuación, se coloca un tapón a través del cual se lava la vía cada 12 horas con suero heparinizado para mantenerla permeable. Se dejó transcurrir este tiempo para que la xilacina no interfiriera en los resultados del trabajo.

### **4.II.2.2. Administración de la mezcla por vía epidural**

#### **4.II.2.2.a. Monitorización**

En primer lugar, los animales son introducidos en un potro de contención puesto que no se utiliza ninguna sedación previa a la inyección epidural. A continuación se conecta el animal a los distintos monitores.

- Se retira el tapón de la arteria auricular, se purga la vía con suero fisiológico heparinizado y se conecta mediante una llave de tres vías a un transductor que transforma los impulsos mecánicos a eléctricos. Este transductor se calibra con un manómetro de mercurio para

verificar la precisión de las mediciones realizadas. Gracias a él podemos medir la PAS, PAM y PAD que se pueden leer en el mismo monitor de ECG. A través de esta misma vía se realizan las extracciones de sangre arterial para la gasometría.

- El siguiente paso consiste en la colocación de las pinzas de ECG. En cada una de ellas se aplica una pequeña cantidad de gel polímero que facilita la transmisión. El electrodo rojo se sitúa en la zona precordial derecha, el electrodo amarillo en la zona precordial izquierda y el negro en la gotera yugular izquierda. En la pantalla del monitor de ECG se puede observar la FC y las ondas del ciclo cardíaco. Se registran el ECG en papel térmico para observar posibles arritmias.



**Figura 21: Equipo utilizado para la monitorización cardiovascular y ECG de los animales**

Fuente: Elaboración propia.

- La medición de la frecuencia respiratoria se realiza auscultando la tráquea con la ayuda de un fonendoscopio.
- La motilidad ruminal se determina mediante auscultación a nivel de la fosa sublumbar izquierda.
- La temperatura se mide mediante la aplicación de un termómetro por vía rectal.
- La determinación de la sensibilidad dolorosa se realiza mediante un pinchazo profundo en distintos puntos preseleccionados y siempre en sentido caudo-craneal. Estos puntos son la cola, vulva, ano, periné, ubre, parte posterior del muslo, parte lateral del muslo, parte dorsal del flanco, parte ventral del flanco, tórax y extremidades anteriores. Se considera una respuesta positiva el movimiento brusco y voluntario del animal al ser aplicado el estímulo doloroso.
- Se realizan las primeras mediciones antes de aplicar la mezcla anestésica, lo que nos sirve para obtener los valores basales (tiempo 0).



#### **4.II.2.2.b. Aplicación epidural de la mezcla anestésica**

En primer lugar, se realiza el rasurado y desinfección de la región sacro-coxígea. A continuación, se localiza el primer espacio intercoxígeo no fusionado mediante movimientos de bombeo de la cola y se introduce una aguja espinal de 20 GA en el espacio epidural utilizando la técnica de la gota pendiente. Aplicamos la mezcla anestésica formada por 5 ml lidocaína al 2% (0.2 mg/kg), 7.5 ml de morfina al 2% (0.3 mg/kg) y 1.5 ml de detomidina al 1% (30 µg/kg) en un volumen total de 14 ml. Tras su administración, se mantiene la cola elevada durante 5 minutos para favorecer el avance craneal de la combinación anestésica.



**Figura 22: Administración epidural de la mezcla anestésica**

Fuente: Elaboración propia.

#### **4.II.2.2.c. Registro de los parámetros cardiorrespiratorios y sensibilidad dolorosa**

La recogida de los datos se realiza de la siguiente forma:

- El tiempo “0” es el valor de referencia, se obtiene realizando una medición de todos los parámetros previa a la inyección de la mezcla anestésica.
- Cada 5 minutos se realiza la medición de la sensibilidad dolorosa.
- Cada 10 minutos se recoge la FC, PAM, PAS, PAD, FR, los movimientos ruminales y la temperatura rectal.
- Cada 15 minutos se realiza una extracción sanguínea en la arteria auricular donde se va a medir PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, porcentaje de saturación de oxígeno, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, exceso de bases y hematocrito. La recogida de sangre se realiza con jeringuillas heparinizadas, que tras la extracción son selladas y se conservan refrigeradas hasta el momento del análisis.

La sesión anestésica dura 120 minutos, durante los cuales se monitoriza a los animales. Una vez finalizada ésta se retiran las conexiones y los animales

son llevados a un patio donde se controla su recuperación (coordinación de movimientos, motilidad ruminal, cuando comienzan a comer y beber).

### **4.II.3. Administración epidural de la mezcla de lidocaína, morfina y romifidina**

#### **4.II.3.1. Cateterización de la arteria auricular**

Previo al trabajo experimental se cateteriza la arteria auricular, lo que nos va a permitir medir las presiones sanguíneas y recoger las muestras seriadas de sangre para analizar el pH y los gases sanguíneos.

Siete días antes de comenzar el protocolo experimental, los animales fueron sedados con xilacina (0.05 mg/kg) administrada en la vena coxígea. Tras el rasurado y desinfección de la zona, se introduce un catéter de 20 GA en la arteria auricular, fijándolo con esparadrapo al pabellón auricular. A continuación, se coloca un tapón a través del cual se lava la vía cada 12 horas con suero heparinizado para mantenerla permeable. Se dejó transcurrir este tiempo para que la xilacina no interfiera en los resultados del trabajo.

#### **4.II.3.2. Administración de la mezcla por vía epidural**

##### **4.II.3.2.a. Monitorización**

En primer lugar, los animales son introducidos en un potro de contención puesto que no se utiliza ninguna sedación previa a la inyección epidural. A continuación se conecta el animal a los distintos monitores.

- Se retira el tapón de la arteria auricular, se purga la vía con suero fisiológico heparinizado y se conecta mediante una llave de tres vías a un transductor que transforma los impulsos mecánicos a eléctricos. Este transductor se calibra con un manómetro de mercurio para verificar la precisión de las mediciones realizadas. Gracias a él podemos medir la PAS, PAM y PAD que se pueden leer en el mismo monitor de ECG. A través de esta misma vía se realizan las extracciones de sangre arterial para la gasometría.
- El siguiente paso consiste en la colocación de las pinzas de ECG. En cada una de ellas se aplica una pequeña cantidad de gel polímero que facilita la transmisión. El electrodo rojo se sitúa en la zona precordial derecha, el electrodo amarillo en la zona precordial izquierda y el negro en la gotera yugular izquierda. En la pantalla del monitor de ECG se puede observar la FC y las ondas del ciclo cardíaco. Se registran el ECG en papel térmico para observar posibles arritmias.

- La medición de la frecuencia respiratoria se realiza auscultando la tráquea con la ayuda de un fonendoscopio.
- La motilidad ruminal se determina mediante auscultación a nivel de la fosa sublumbar izquierda.
- La temperatura se mide mediante la aplicación de un termómetro por vía rectal.
- La determinación de la sensibilidad dolorosa se realiza mediante un pinchazo profundo en distintos puntos preseleccionados y siempre en sentido caudo-craneal. Estos puntos son la cola, vulva, ano, periné, ubre, parte posterior del muslo, parte lateral del muslo, parte dorsal del flanco, parte ventral del flanco, tórax y extremidades anteriores. Se considera una respuesta positiva el movimiento brusco y voluntario del animal al ser aplicado el estímulo doloroso.
- Se realizan las primeras mediciones antes de aplicar la mezcla anestésica, lo que nos sirve para obtener los valores basales (tiempo 0).

#### ***4.II.3.2.b. Aplicación epidural de la mezcla anestésica***

En primer lugar, se realiza el rasurado y desinfección de la región sacro-coxígea. A continuación, se localiza el primer espacio intercoxígeo no fusionado mediante movimientos de bombeo de la cola y se introduce una aguja espinal de 20 GA en el espacio epidural utilizando la técnica de la gota pendiente. Aplicamos la mezcla anestésica formada por 5 ml lidocaína al 2% (0.2 mg/kg), 7.5 ml morfina al 2% (0.3 mg/kg) y 1.5 ml de romifidina al 1% (30 µg/kg) en un volumen total de 14 ml. Tras su administración, se mantiene la cola elevada durante 5 minutos para favorecer el avance craneal de la combinación anestésica.

#### ***4.II.3.2.c. Registro de los parámetros cardiorrespiratorios y sensibilidad dolorosa***

La recogida de los datos se realiza de la siguiente forma:

- El tiempo "0" es el valor de referencia, se obtiene realizando una medición de todos los parámetros previa a la inyección de la mezcla anestésica.
- Cada 5 minutos se realiza la medición de la sensibilidad dolorosa.
- Cada 10 minutos se recoge la FC, PAM, PAS, PAD, FR, los movimientos ruminales y la temperatura rectal.
- Cada 15 minutos se realiza una extracción sanguínea en la arteria auricular donde se va a medir PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, porcentaje de saturación de oxígeno, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, exceso de bases y hematocrito. La recogida de sangre se realiza con jeringuillas heparinizadas que tras la extracción

son selladas y se conservan refrigeradas hasta el momento del análisis.

La sesión anestésica dura 180 minutos, durante los cuales se monitoriza a los animales. Una vez finalizada ésta se retiran las conexiones y los animales son llevados a un patio donde se controla su recuperación (coordinación de movimientos, motilidad ruminal, cuando comienzan a comer y beber).

#### **4.II.4. Método estadístico**

Los datos fueron procesados mediante el programa informático Origin 6.0 para Windows y son expresados como la media  $\pm$  error estadístico. Para la misma mezcla anestésica, la comparación de los resultados obtenidos en los distintos tiempos con respecto a los valores basales (tiempo “0”) se realiza con una “t de student” para dos variables dependientes, con un nivel de significación del 95%. Para la comparación entre los dos grupos se emplea una “t de student” para variables independientes, con un nivel de significación del 95%.

*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *5. Resultados*



## 5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en este trabajo se describen de forma independiente para cada uno de los parámetros estudiados. En primer lugar, analizamos para cada una de las combinaciones anestésicas la evolución en el tiempo de dichos parámetros con respecto a los valores basales (tiempo 0, antes de la administración epidural). A continuación, comparamos los resultados entre ambas mezclas epidurales a lo largo del tiempo que dura la sesión anestésica.

### Parámetros estudiados

1. Frecuencia cardíaca (FR, lpm).
2. Presión arterial sistólica (PAS, mmHg).
3. Presión arterial diastólica (PAD, mmHg).
4. Presión arterial media (PAM, mmHg).
5. Frecuencia respiratoria (FR, rpm).
6. Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>, mmHg).
7. Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>, mmHg).
8. Saturación de oxígeno (%).
9. Niveles de bicarbonato sanguíneo (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, mEq/l).
10. pH sanguíneo.
11. Exceso de bases.

12. Temperatura rectal (°C).
13. Movimientos ruminales.
14. Sensibilidad dolorosa.
15. Desarrollo y recuperación anestésica.
16. Alteraciones electrocardiográficas.

Los datos se presentan en forma de tablas y gráficas con los valores medios y el error standard correspondiente. Emplearemos en las gráficas el signo “ \* ” para indicar que existen diferencias estadísticamente significativas. Cuando hablamos del grupo 1 nos estaremos refiriendo a aquellos animales a los que se administró por vía epidural lidocaína, morfina y detomidina. Por su parte, el grupo 2 hace referencia a los individuos a los que se aplica lidocaína, morfina y romifidina.

## 5.1. FRECUENCIA CARDÍACA

La FC en los animales del grupo 1 presenta un valor basal de  $79.75 \pm 4.17$  latidos por minuto. El valor mínimo registrado a lo largo del experimento se alcanza en el minuto 30 del estudio ( $45.33 \pm 1.98$ ) y el valor máximo tras la aplicación de la mezcla anestésica se observa en el minuto 120 ( $65.5 \pm 7.40$ ). Se puede observar un descenso significativo de la frecuencia cardiaca con respecto al registro inicial a lo largo de toda la sesión. (Gráfica 1, tabla 2)

La FC en el grupo 2 tiene un valor basal de  $78.42 \pm 2.72$ . El valor mínimo a lo largo del experimento se registran en el minuto 50 ( $43.33 \pm 1.34$ ) y el valor máximo en el minuto 180 ( $50 \pm 1.48$ ). Al igual que sucedía para los animales del grupo 1, la FC disminuye de forma significativa a lo largo de todo el estudio con respecto al valor basal. (Gráfica 2, tabla 3).

Al comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos, observamos que se produce un descenso similar de la FC. Sin embargo, en el minuto 120 la FC de los animales del grupo 1 comienza a recuperarse, mientras que en el grupo 2 continúa muy por debajo de los valores basales. (Gráfica 3)

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
$79.75 \pm 4.17$	$47.42 \pm 2.43$	$47.67 \pm 2.83$	$45.33 \pm 1.98$	$53.83 \pm 1.07$	$46.25 \pm 1.66$	$48.58 \pm 2.68$
70	80	90	100	110	120	
$57 \pm 4.89$	$56.83 \pm 4.87$	$58.33 \pm 5.82$	$57.58 \pm 4.76$	$52.83 \pm 3.78$	$65.5 \pm 7.40$	

Tabla 2: Evolución de la FC en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural



TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
78.42±2.72	47.58±1.07	43.83±0.89	49.25±2.05	45.08±1.56	43.33±1.34	45.33±1.09
70	80	90	100	110	120	130
48.25±1.77	49.17±1.33	48.83±1.09	48.42±1.55	48.75±1.27	47.67±1.02	48.67±1.57
140	150	160	170	180		
47.58±1.76	45.08±0.92	47.05±0.82	47.83±1.52	50±1.48		

Tabla 3: Evolución de la FC en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

El valor basal de la PAS en los animales del grupo 1 es de 176.75±5.56 mmHg. Observando su evolución a lo largo del tiempo que dura la sesión anestésica vemos que se produce un aumento significativo en el minuto 30 (193.83±5.37), manteniéndose elevada hasta el minuto 60. A partir del minuto 70 se registra un descenso sostenido de la presión hasta los valores basales, permaneciendo en torno a ellos hasta el final del estudio. (Gráfica 4, tabla 4)

En el grupo 2 el valor basal de la PAS es de 190.5±5.31. La PAS se mantiene por debajo de los niveles basales durante todo el experimento, siendo la diferencia significativa en muchos momentos y llegando a registrarse el valor más bajo en el minuto 140 (157.1±4.73). (Gráfica 5, tabla 5)

Si comparamos los resultados obtenidos entre ambos grupos, podemos ver como la PAS sigue trayectorias distintas. Mientras que en el grupo 1 se observa un aumento con respecto a los valores basales y posteriormente un descenso para alcanzar de nuevo dichos valores, en el grupo 2 se aprecia como la PAS permanece por debajo de los niveles iniciales durante todo el estudio. (Gráfica 6)

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
176.75±5.56	191.42±5.02	188.75±3.83	193.83±5.37	191.08±6.20	188.83±6.81	191.25±8.70
70	80	90	100	110	120	
176.42±6.11	180.75±4.62	185.42±7.16	177.67±8.68	175.08±4.71	176.67±6.46	

Tabla 4: Evolución de la PAS en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
190.5±5.31	166.08±4.10	181.67±2.56	181.58±4.63	177.75±2.53	170.67±3.40	177±5.28
70	80	90	100	110	120	130
172.58±5.87	166.67±6.55	160.58±4.29	157.67±4.14	167.58±3.69	166.33±3.79	164.6±4.0
140	150	160	170	180		
157.1±4.3	157.8±5.73	164.4±4.10	159.7±4.75	161±6.09		

Tabla 5: Evolución de la PAS en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

### 5.3. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

La PAD en los animales del grupo 1 presenta un valor inicial de  $126.42 \pm 6.13$  mmHg. Podemos observar un aumento de la presión durante el estudio que alcanza su punto máximo en el minuto 30 ( $145.5 \pm 3.16$ ). Este incremento por encima de los registros basales se mantiene hasta la última medición en el minuto 120. (Gráfica 7, tabla 6)

El valor basal de la PAD en los animales del grupo 2 es de  $122 \pm 3.66$ . En estos animales se aprecia un descenso de la PAD a lo largo de la sesión, alcanzando su valor mínimo en el minuto 140 ( $103.7 \pm 3.71$ ). Este descenso se mantiene hasta la última medición en el minuto 180. (Gráfica 8, tabla 7)

Comparando los resultados observados entre ambos grupos, se puede ver como la PAD sigue caminos opuestos. Mientras que en el grupo 1 los animales sufren un aumento de la presión, en el grupo 2 la PAD desciende. Las diferencias son estadísticamente significativas entre ambos grupos desde el minuto 10 al minuto 120. (Gráfica 9)

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
126.42±6.13	143.83±3.54	144.25±2.45	145.5±3.16	143.08±3.48	139.42±3.85	136.08±3.70
70	80	90	100	110	120	
134.25±3.83	132.17±3.94	136.42±5.13	133.5±4.38	134.75±4.31	134.75±4.03	

Tabla 6: Evolución de la PAD en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
122±3.66	111.58±4.71	116.42±4.49	119±3.93	116.75±2.61	114.67±3.51	118±4.39
70	80	90	100	110	120	130
112.5±4.87	108.92±5.08	108.83±4.73	108±4.13	113.17±3.33	109.1±4.58	107.3±4.20
140	150	160	170	180		
103.7±3.71	108.2±4.62	104.5±4.48	108.1±4.65	105.2±5.09		

Tabla 7: Evolución de la PAD en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.4. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

El valor basal de la PAM registrada en los animales del grupo 1 es de  $145.58 \pm 5.02$  mmHg. Se puede observar como la PAM se mantiene por encima de los valores iniciales durante toda la sesión, alcanzando su punto máximo en el minuto 30 ( $164.58 \pm 3.44$ ). (Gráfica 10, tabla 8)

En las vacas del grupo 2 el valor basal de la PAM es de  $149.17 \pm 2.46$ . A lo largo del estudio se aprecia un descenso significativo de la PAM, que registra su mínimo en el minuto 140 ( $124.3 \pm 3.89$ ). (Gráfica 11, tabla 9)

Al comparar las gráficas de ambos grupos vemos como se comportan de forma distinta. Si en el grupo 1 se registra un aumento con respecto a los valores basales, en el otro grupo se aprecia un claro descenso. Las diferencias son estadísticamente significativas en todas las mediciones desde el minuto 10 hasta el 120. (Gráfica 12).

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
145.58±5.02	163±3.44	162.58±2.49	164.58±3.44	160±3.63	158.33±4.02	155.83±3.92
70	80	90	100	110	120	
155.83±4.23	152.08±3.59	155.58±5.03	155.25±6.48	151.75±3.46	151±4.26	

Tabla 8: Evolución de la PAM en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
149.17±2.46	135.25±4.31	140.83±3.55	143.58±3.85	141±2.42	137.75±2.93	138.33±4.46
70	80	90	100	110	120	130
134.33±4.99	130.08±4.99	129.58±3.70	126.92±4.29	132.67±3.56	129.4±3.87	127.6±4.3
140	150	160	170	180		
124.3±3.89	126.9±4.86	128.1±3.28	126.3±4.47	126.8±5.39		

Tabla 9: Evolución de la PAM en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.5. FRECUENCIA RESPIRATORIA

La FR registrada en los animales del grupo 1 presenta un valor basal de  $23.17 \pm 1.78$  respiraciones por minuto. En la primera mitad del estudio se observa un descenso de la FR, que alcanza su nivel más bajo en el minuto 20 ( $8.67 \pm 1.87$ ). Posteriormente, comienza a recuperarse y llega en el minuto 120 a valores similares a los iniciales ( $20.83 \pm 1.58$ ). (Gráfica 13, tabla 10).

En el grupo 2 la FR presenta un valor basal de  $22.83 \pm 1.25$ . Durante toda la sesión anestésica se aprecia una caída significativa de la FR, que llega a su valor más bajo en el minuto 60 ( $7.67 \pm 0.56$ ). No se observan signos de recuperación a lo largo del estudio. (Gráfica 14, tabla 11)

Si comparamos los datos obtenidos de la FR entre los dos grupos anestésicos, podemos ver que disminuye en ambos casos. Sin embargo, este descenso es más acusado para la mezcla con romifidina y la diferencia llega a ser estadísticamente significativa en los minutos 30, 40, 60 y desde el minuto 90 hasta el 120. (Gráfica 15)

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
23.17±1.78	9.5±2.43	8.67±1.87	9.17±1.14	12.5±2.49	10.33±0.84	12.33±1.36
70	80	90	100	110	120	
12.67±3.36	13.33±2.98	17.33±2.90	18.83±2.27	17.67±1.65	20.83±1.58	

Tabla 10: Evolución de la FR en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
22.83±1.25	10.33±2.85	8±1.06	6.17±0.48	6.17±0.48	8.5±0.43	7.67±0.56
70	80	90	100	110	120	130
8.33±1.20	9.17±0.95	8.5±1.05	9.17±0.79	9.33±0.95	10±0.89	9.5±1.15
140	150	160	170	180		
9.67±0,80	9.33±0,71	10±1.24	8.83±0.75	9.5±0.72		

Tabla 11: Evolución de la FR en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.6. PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO

El valor basal de la  $PaO_2$  para los animales del grupo 1 es de  $135.33 \pm 8.20$  mmHg. Durante el tiempo que dura el estudio se observa un descenso significativo de los niveles de  $PaO_2$ , que alcanza su mínimo en el minuto 90 ( $98.33 \pm 7.7$ ). No se aprecian signos de recuperación a lo largo del experimento. (Gráfica 16, tabla 12)

En los animales del grupo 2 se registra un valor inicial de  $PaO_2$  de  $149.83 \pm 12.63$ . En estos individuos se produce una disminución significativa a lo largo del tiempo, llegando en el minuto 90 a su nivel más bajo ( $91.67 \pm 3.06$ ). Tampoco se observan signos de recuperación hacia el final de las mediciones. (Gráfica 17, tabla 13)

Al comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos observamos que en los dos casos se produce una caída marcada de la  $PaO_2$  y la diferencia sólo es significativa en el minuto 105 del experimento. (Gráfica 18)

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
135.33±8.20	113.15±9.73	113.17±13.83	109.5±7.33	107.67±5.28
75	90	105	120	
116.33±5.43	98.33±7.70	113±3.81	108.83±5.93	

Tabla 12 : Evolución de la  $PaO_2$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
149.83±12.63	103.67±7.13	102.83±6.84	106.83±13.95	96.83±4.69
75	90	105	120	
114.67±12.68	91.67±3.06	93±4.57	108.67±10.34	

Tabla 13: Evolución de la  $PaO_2$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.7. PRESIÓN ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO

La  $\text{PaCO}_2$  presenta en los animales del grupo 1 un valor basal de  $38.7 \pm 0.82$  mmHg. A lo largo del experimento se registra un incremento significativo de la  $\text{PaCO}_2$  hasta alcanzar su punto máximo en el minuto 90 ( $48.95 \pm 2.94$ ), para luego descender hasta  $40.55 \pm 2.32$  (minuto 120), coincidiendo con el inicio de la recuperación de los animales. (Gráfica 19, tabla 14)

En los individuos del grupo 2 la  $\text{PaCO}_2$  tiene un valor basal de  $37.93 \pm 1.17$ . Durante el tiempo que dura el estudio sufre un aumento significativo, llegando en el minuto 60 a su valor máximo ( $52.93 \pm 2.62$ ). (Gráfica 20, tabla 15)

Comparando los resultados obtenidos entre ambos grupos, apreciamos como las dos combinaciones epidurales producen un incremento en los niveles de  $\text{PaCO}_2$ , aunque éste es más acusado en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina. Existen diferencias estadísticamente significativas en los minutos 60 y 105. (Gráfica 21)

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$38.7 \pm 0.82$	$41.11 \pm 1.77$	$42.15 \pm 4.84$	$48.17 \pm 5.02$	$43.83 \pm 2.29$
75	90	105	120	
$45.52 \pm 3.80$	$48.95 \pm 2.94$	$43.77 \pm 1.93$	$40.55 \pm 2.32$	

Tabla 14: Evolución de la  $\text{PaCO}_2$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$37.93 \pm 1.17$	$41.97 \pm 1.41$	$43.3 \pm 0.80$	$47.48 \pm 2.10$	$52.93 \pm 2.62$
75	90	105	120	
$44.28 \pm 2.82$	$47.98 \pm 0.72$	$49.25 \pm 1.36$	$44.97 \pm 2.25$	

Tabla 15: Evolución de la  $\text{PaCO}_2$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.8. SATURACIÓN DE OXÍGENO EN SANGRE

La saturación de oxígeno en sangre para los animales del grupo 1 registra un valor inicial de  $99.05 \pm 0.12$  %. A lo largo del tiempo que dura la sesión anestésica se observa un descenso, que llega a su nivel mínimo significativo en el minuto 90 ( $96.98 \pm 1.21$ ). El valor máximo se recoge en el minuto 120 ( $98.53 \pm 0.44$ ), muy próximo a los valores basales como consecuencia de la recuperación del animal. (Gráfica 22, tabla 16)

En los animales del grupo 2 la saturación de oxígeno tiene un valor basal de  $99.25 \pm 0.16$ . Durante el estudio se observa una bajada en la saturación, que alcanza su mínimo en el minuto 105 ( $97.15 \pm 0.34$ ). (Gráfica 23, tabla 17).

Comparando los resultados obtenidos entre ambos grupos apreciamos un descenso similar de la saturación de oxígeno. Sólo existen diferencias significativas entre los dos grupos en el minuto 105, en el cual los animales del grupo 1 presentan una mayor saturación. (Gráfica 24)

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$99.05 \pm 0.12$	$98.1 \pm 0.65$	$97.67 \pm 0.83$	$97.88 \pm 0.56$	$98.15 \pm 0.48$
75	90	105	120	
$98.35 \pm 0.35$	$96.98 \pm 1.21$	$98.65 \pm 0.11$	$98.53 \pm 0.44$	

Tabla 16: Evolución de la saturación de oxígeno en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$99.25 \pm 0.12$	$97.85 \pm 0.52$	$97.85 \pm 0.43$	$97.32 \pm 0.84$	$98.17 \pm 0.43$
75	90	105	120	
$98.27 \pm 0.46$	$97.23 \pm 0.25$	$97.15 \pm 0.34$	$97.97 \pm 0.56$	

Tabla 17: Evolución de la saturación de oxígeno en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.9. BICARBONATO EN SANGRE

El valor basal que se registra en los animales del grupo 1 es de  $28.81 \pm 2.24$  mEq/l. Estos individuos presentan un aumento de los niveles de  $\text{HCO}_3^-$ , que es significativo desde el minuto 45 hasta el 105. A partir del minuto 105 se observa un descenso, coincidiendo con la disminución de la  $\text{PaCO}_2$ . (Gráfica 25, tabla 18)

En el grupo 2 los animales presentan unos valores iniciales de  $\text{HCO}_3^-$  de  $25.8 \pm 0.35$ . Desde el minuto 15 se observa un incremento en los niveles de  $\text{HCO}_3^-$ , que se mantienen elevados durante toda la sesión. Las diferencias son estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales en todas las mediciones. (Gráfica 26, tabla 19)

Ambos grupos presentan un aumento en los niveles de  $\text{HCO}_3^-$ , aunque no existen diferencias significativas entre ellos. (Gráfica 27)

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$28.81 \pm 2.24$	$30.03 \pm 2.36$	$30.05 \pm 1.58$	$33.2 \pm 1.25$	$33.08 \pm 1.03$
75	90	105	120	
$33.91 \pm 2.16$	$36.98 \pm 2.56$	$34.35 \pm 1.23$	$32.48 \pm 0.71$	

Tabla 18: Evolución de los niveles de  $\text{HCO}_3^-$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
$25.8 \pm 0.35$	$29.18 \pm 0.43$	$30.45 \pm 0.72$	$31.58 \pm 1.24$	$33.73 \pm 0.52$
75	90	105	120	
$32.88 \pm 0.91$	$33.3 \pm 0.96$	$33.55 \pm 1.29$	$32.47 \pm 0.67$	

Tabla 19: Evolución de los niveles de  $\text{HCO}_3^-$  en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.10. PH EN SANGRE

El pH sanguíneo no sufre variaciones importantes con respecto a los valores iniciales en ninguno de los dos grupos de animales. Sin embargo, al comparar el pH entre ambos grupos observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en los minutos 60 y 105, en los que los animales del grupo 1 presentan un pH sanguíneo más básico que los del grupo 2. (Gráficas 28 y 29, tablas 20 y 21)

Los descensos en el pH son coincidentes con los aumentos de la  $\text{PaCO}_2$  y los aumentos del pH con los descensos de la  $\text{PaCO}_2$ . Esta es la razón por la que las gráficas del pH y de la  $\text{PaCO}_2$  son opuestas. (Gráficas 30)



TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
7.45±0.01	7.44±0.01	7.45±0.04	7.43±0.04	7.47±0.02
75	90	105	120	
7.46±0.02	7.41±0.05	7.49±0.01	7.49±0.02	

Tabla 20: Evolución del pH sanguíneo en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
7.44±0.01	7.45±0.01	7.45±0.01	7.43±0.02	7.41±0.02
75	90	105	120	
7.48±0.03	7.44±0.01	7.43±0.01	7.46±0.02	

Tabla 21: Evolución del pH sanguíneo en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.11. EXCESO DE BASES

Aquellos animales a los que se administra la mezcla anestésica con detomidina presentan un exceso de bases inicial de  $3.73 \pm 0.74$ . Este exceso de bases se mantiene positivo a lo largo de toda la sesión anestésica, incrementándose hasta el minuto 105, en el que alcanza su valor máximo de  $9.72 \pm 0.85$ , para luego descender. No existen diferencias estadísticamente significativas en ningún momento del estudio. (Gráfica 31, tabla 22)

Por su parte, los animales del grupo 2 siguen un patrón similar a los del grupo 1. Partiendo de un valor basal de  $1.38 \pm 0.29$ , el exceso de bases va en ascenso hasta alcanzar su valor máximo en el minuto 75 ( $9.17 \pm 0.97$ ), a partir del cual comienza a descender. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas. (Gráfica 32, tabla 23)

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
3.73±0.74	4.38±1.34	4.83±1.24	6.75±0.78	8.18±1.04
75	90	105	120	
8.25±1.49	9.58±1.21	9.72±0.85	7.88±1.41	

Tabla 22: Exceso de bases registrado en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)				
0	15	30	45	60
1.38±0.29	4.9±0.36	6.32±0.79	7.07±1.46	8.9±0.52
75	90	105	120	
9.17±0.97	9.03±1.13	9.13±1.46	8.47±0.66	

Tabla 23: Exceso de bases registrado en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

## 5.12. TEMPERATURA RECTAL

En los animales a los que se administra la combinación epidural de lidocaína, morfina y detomidina no se registran variaciones significativas en la temperatura rectal con respecto al valor inicial a lo largo de la sesión anestésica, manteniéndose entre  $38.43\pm0.19$  y  $38.87\pm0.08$  °C. (Gráfica 34 y tabla 24)

En el grupo 2 el valor basal de la temperatura rectal es de  $38.45\pm0.11$  °C. Dicha temperatura irá en aumento a lo largo de la sesión anestésica hasta llegar a registrarse su valor máximo en los minutos 150 y 180 ( $39.03\pm0.14$ ). Las diferencias son significativas con respecto a la temperatura inicial desde el minuto 50 al 90 y desde el minuto 110 hasta el final de la monitorización en el 180. (Gráfica 35 y tabla 25)

Al realizar la comparación entre ambos grupos podemos observar como la temperatura de los animales del grupo 2 se mantiene más elevada que en los animales del grupo 1, aunque sólo existen diferencias estadísticamente significativas en el minuto 110. (Gráfica 36)

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
38,62±0,11	38,83±0,04	38,87±0,08	38,81±0,19	38,66±0,19	38,54±0,23	38,53±0,24
70	80	90	100	110	120	
38,44±0,23	38,52±0,22	38,47±0,21	38,52±0,21	38,43±0,19	38,59±0,16	

Tabla 24: Evolución de la T<sup>a</sup> en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural

TIEMPO (minuto)						
0	10	20	30	40	50	60
38,45±0,11	38,66±0,13	38,76±0,15	38,67±0,16	38,69±0,15	38,78±0,14	38,82±0,16
70	80	90	100	110	120	130
38,89±0,12	38,86±0,14	38,91±0,13	38,7±0,19	39,01±0,16	39±0,11	38,82±0,16
140	150	160	170	180		
38,96±0,15	39,03±0,14	38,9±0,21	39,02±0,15	39,03±0,15		

Tabla 25: Evolución de la T<sup>a</sup> en los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina por vía epidural

### 5.13. MONITORIZACIÓN RUMINAL

En los animales de ambos grupos se observa atonía ruminal desde el minuto 10 tras la aplicación epidural de cualquiera de las mezclas anestésicas por vía epidural. En los animales a los que el agonista  $\alpha 2$  administrado fue la detomidina la recuperación de la motilidad ruminal fue más rápida (entre el minuto 120 y 180) e, incluso, algunos individuos empezaron a comer y rumiar a partir del minuto 180.

Sin embargo, aquellos animales a los que se aplicó la romifidina como agonista  $\alpha 2$  presentaron una recuperación mucho más lenta y en ninguno de los sujetos de estudio aparecieron movimientos ruminales antes del minuto 360.

### 5.14. SENSIBILIDAD DOLOROSA

La sensibilidad dolorosa se comprobó cada 5 minutos para cada uno de los grupos objeto de estudio desde la aplicación epidural hasta que el animal reaccionó a los pinchazos profundos (recuperación de la sensibilidad dolorosa).

Los animales a los que se administra lidocaína, morfina y detomidina por vía epidural presentaron insensibilidad en la cola a los 5 minutos y en el 50% de ellos también en la región perivulvar. Entre el minuto 10 y 15 se produce en todos los animales anestesia caudal y de la ubre y se empiezan a observar signos evidentes de sedación. A partir del minuto 20 se produce la pérdida de sensibilidad en los miembros posteriores y en ambas regiones paralumbares (flanco derecho e izquierdo), extendiéndose en algunos individuos (25%) hasta las extremidades anteriores. Los signos de sedación son evidentes en todos los animales y la analgesia en el flanco dura hasta el minuto 120. (Tabla 26)

En los animales a los que se administra la mezcla de lidocaína, morfina y romifidina se observa anestesia caudal y de la ubre a los 5 minutos de la aplicación epidural, excepto en uno de los individuos. En todos los animales

se produce analgesia paralumbar y de los miembros posteriores a partir del minuto 10, extendiéndose hasta región torácica y extremidades anteriores. También en este minuto se aprecian los primeros signos de sedación. Esta pérdida de sensibilidad llega hasta el minuto 180 en todos los animales e, incluso, en el 35% de los individuos está presente hasta el minuto 200. (Tabla 27)

## **5.15. DESARROLLO Y RECUPERACIÓN DE LA ANESTESIA**

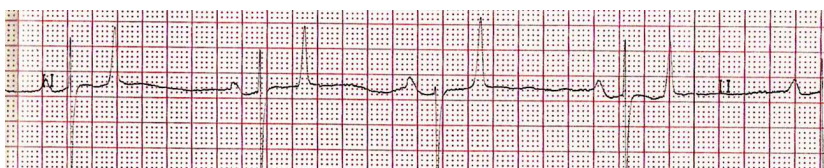
Con ambas combinaciones anestésicas se observan signos de sedación a partir del minuto 10 (ptialismo, ptosis, cabeza caída, ataxia) y la frecuencia de micción está aumentada.

En los animales a los que se administra la mezcla epidural que contiene detomidina los signos de sedación comienzan a desaparecer en el minuto 75. A partir del minuto 120, el 50% de los individuos del estudio ya estaban comiendo o rumiando. Sólo uno de los animales de este grupo sufrió decúbito transcurridos 40 minutos desde la aplicación epidural, levantándose al poco tiempo. Nosotros creemos que la causa no fue el bloqueo motor si no la incoordinación y la ataxia que sufría.

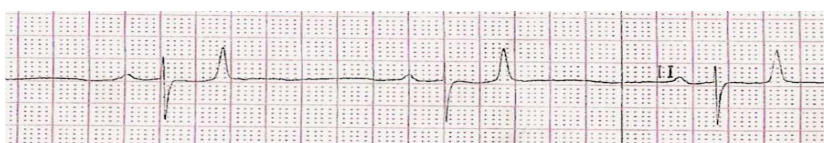
Para los animales a los que se aplica la combinación anestésica con romifidina los signos de sedación son más acusados y se extienden por más tiempo. A pesar de que estos signos de sedación fueron más marcados que en los animales del grupo 1, ninguno de ellos sufrió decúbito. La mayoría de los animales continuaron con incoordinación y ptialismo una vez recuperada la sensibilidad en el flanco (minuto 180). Tras finalizar el período de estudio, los animales fueron controlados y ninguno de ellos comenzó a comer o rumiar antes de las 6 horas desde la aplicación de la mezcla epidural.

## **5.16. ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS**

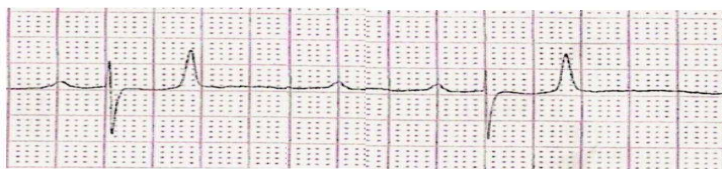
A lo largo de ambas sesiones anestésicas se realizaron de forma periódica registros electrocardiográficos para detectar posibles alteraciones en el ECG. Observamos en la mayoría de los animales bradicardia y frecuentes bloqueos aurículo-ventriculares de primer y segundo grado. (Figura 23, 24, 25)



**Figura 23: ECG previo a la administración de la mezcla epidural**  
(75 latidos/minuto, derivación II. 25 mm/s; 2 cm/mV)



**Figura 24: Bradicardia registrada tras la aplicación epidural de  
ambas combinaciones anestésicas (45 latidos/minuto, derivación  
II. 25 mm/s; 2 cm/mV)**



**Figura 25: Bloqueo atrio-ventricular de segundo grado tras  
la aplicación de ambas mezclas anestésicas (Derivación II.  
25 mm/s; 2 cm/mV)**

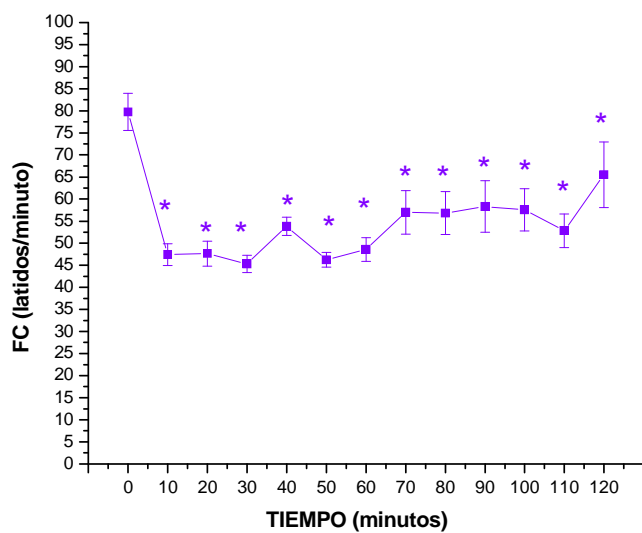


Tabla 26: Sensibilidad dolorosa para la mezcla epidural de lidocaína, morfina y detomidina en el ganado vacuno

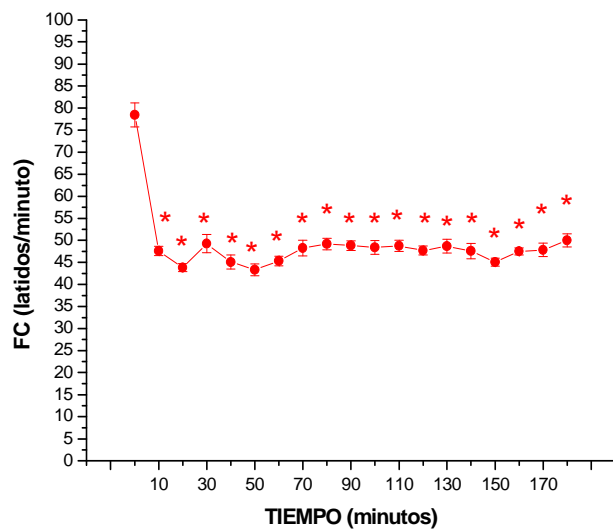
REGIÓN ANATÓMICA	TIEMPO							
	5	15	20	45	60	80	100	120
COLA								
ANO, PERINÉ, VULVA								
UBRE								
MIEMBRO PÉLVICO								
REG. PARALUMBAR								
REG. TORÁCICA								
MIEMBRO TORÁCICO								

Tabla 27: Sensibilidad dolorosa para la mezcla epidural de lidocaína, morfina y romifidina en el ganado vacuno

REGIÓN ANATÓMICA	TIEMPO							
	5	10	25	45	90	120	150	180
COLA								
ANO, PERINÉ, VULVA								
UBRE								
MIEMBRO PÉLVICO								
REG. PARALUMBAR								
REG. TORÁCICA								
MIEMBRO TORÁCICO								

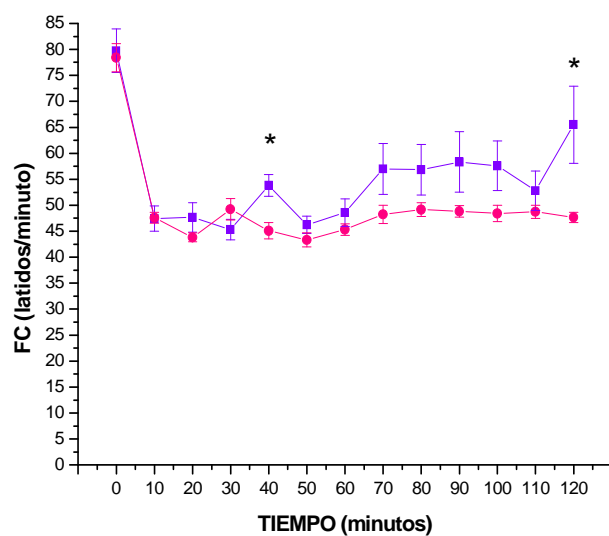


Gráfica 1: Evolución de la frecuencia cardíaca en los animales del grupo 1 (lidocaína, morfina y detomidina)



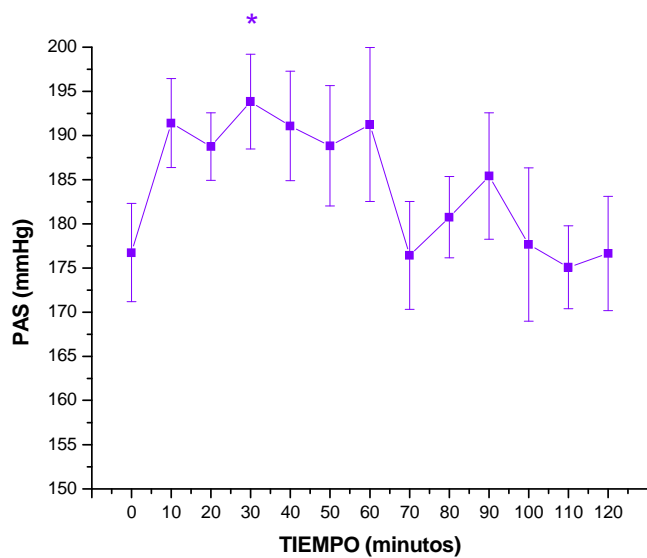
Gráfica 2: Evolución de la frecuencia cardíaca en los animales del grupo 2 (lidocaína, morfina y romifidina)



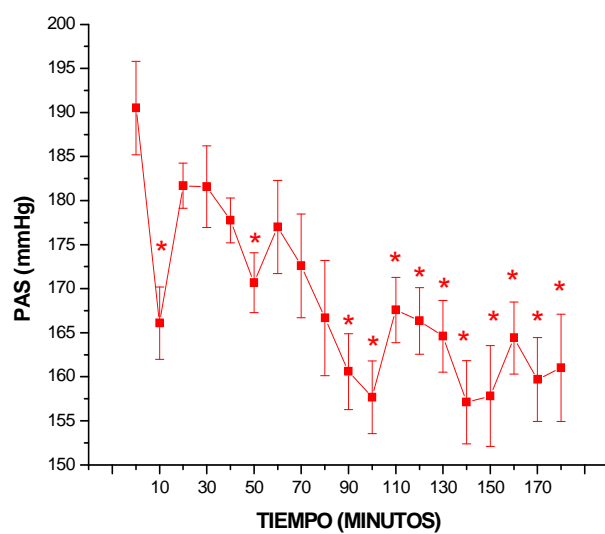


Gráfica 3: Comparación de la evolución de la frecuencia cardíaca entre ambos grupos anestésicos

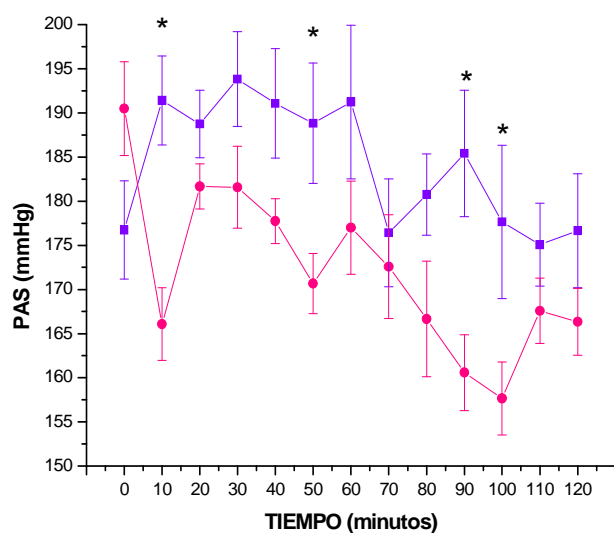
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 4: Evolución de la presión arterial sistólica en los animales del grupo 1

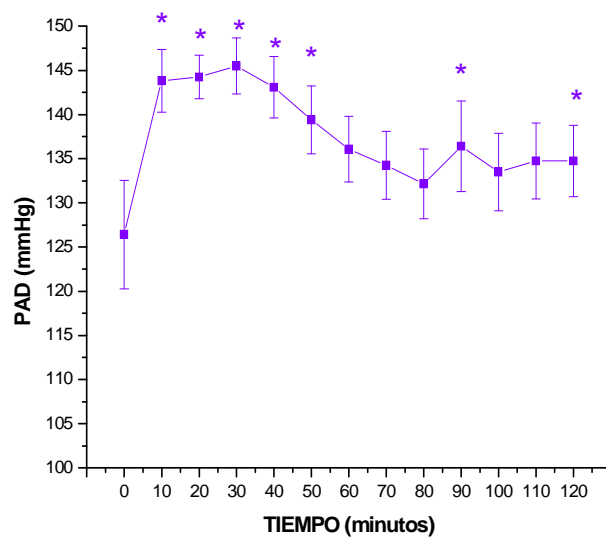


Gráfica 5: Evolución de la presión arterial sistólica en los animales del grupo 2

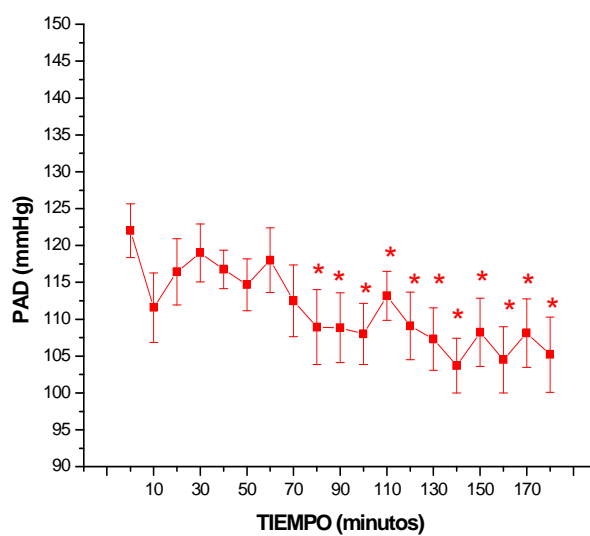


Gráfica 6: Comparación de la evolución de la presión arterial sistólica entre ambos grupos anestésicos

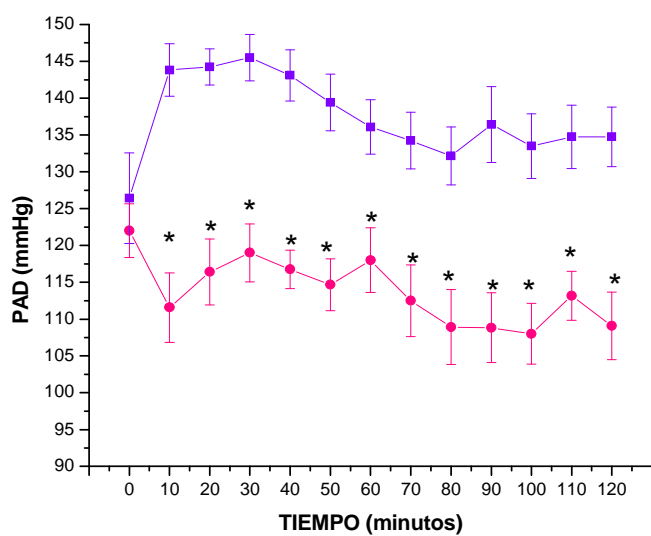
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 7: Evolución de la presión arterial diastólica en los animales del grupo 1

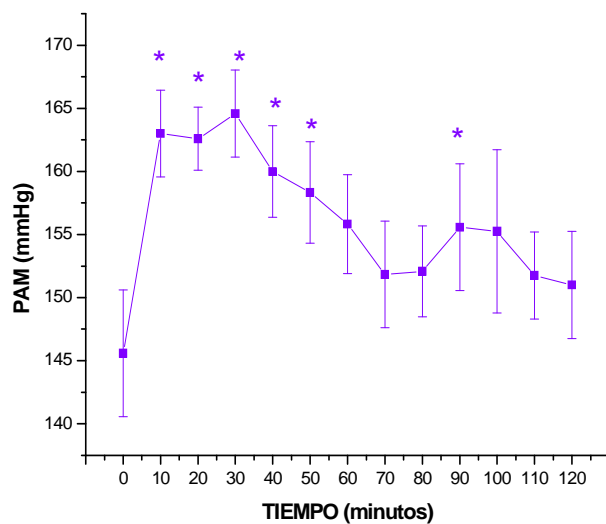


Gráfica 8: Evolución de la presión arterial diastólica en los animales del grupo 2

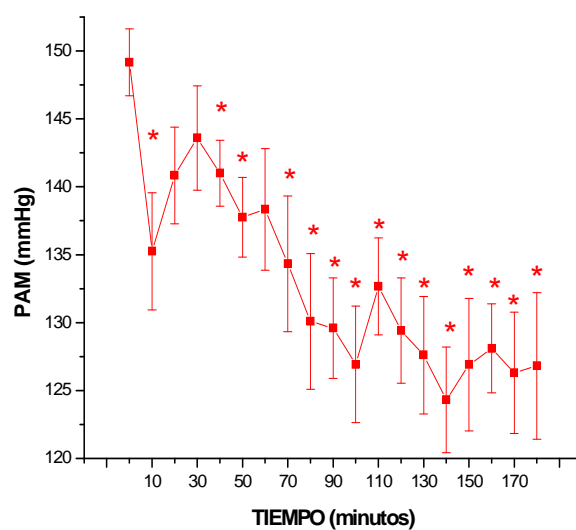


**Gráfica 9: Comparación de la evolución de la presión arterial diastólica entre ambos grupos anestésicos**

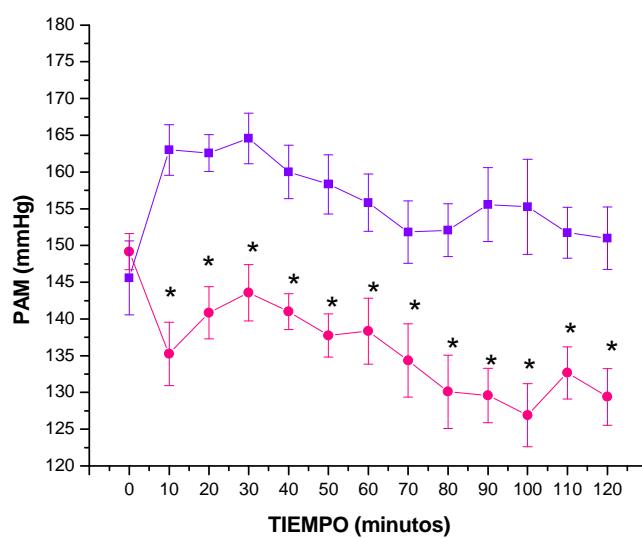
● Detomidina ● Romifidina



**Gráfica 10: Evolución de la presión arterial media en los animales del grupo 1**

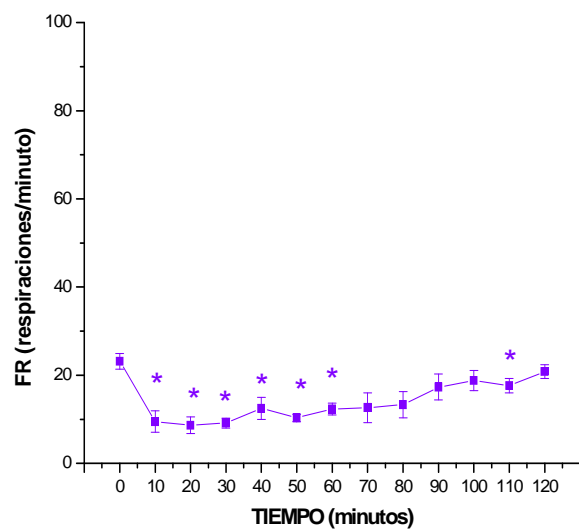


Gráfica 11: Evolución de la presión arterial media en los animales del grupo 2

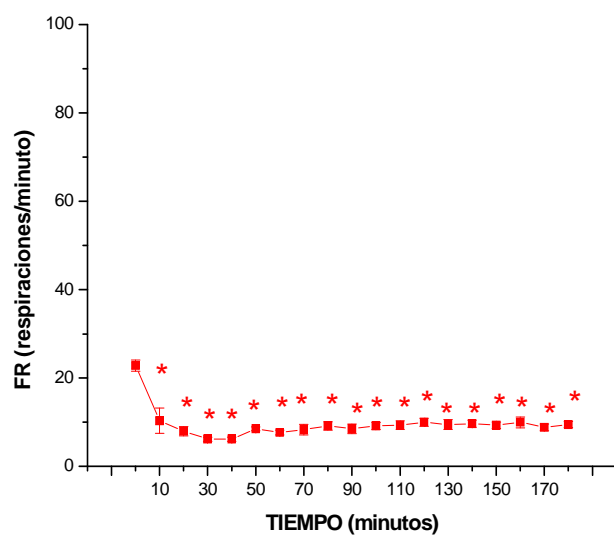


Gráfica 12: Comparación de la evolución de la presión arterial media entre ambos grupos anestésicos

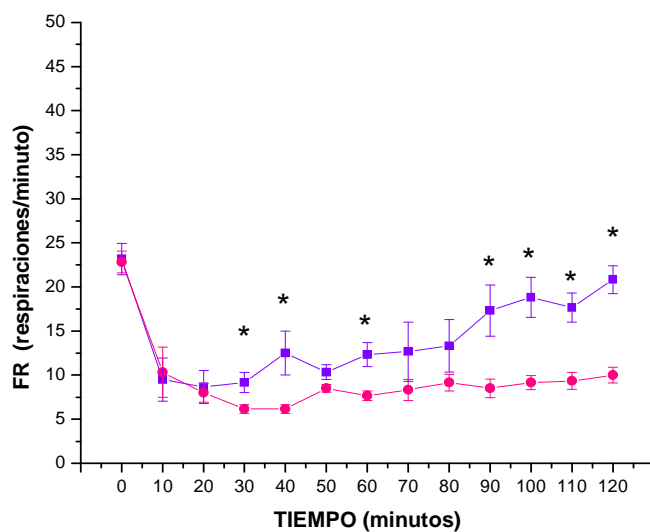
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 13: Evolución de la frecuencia respiratoria en los animales del grupo 1

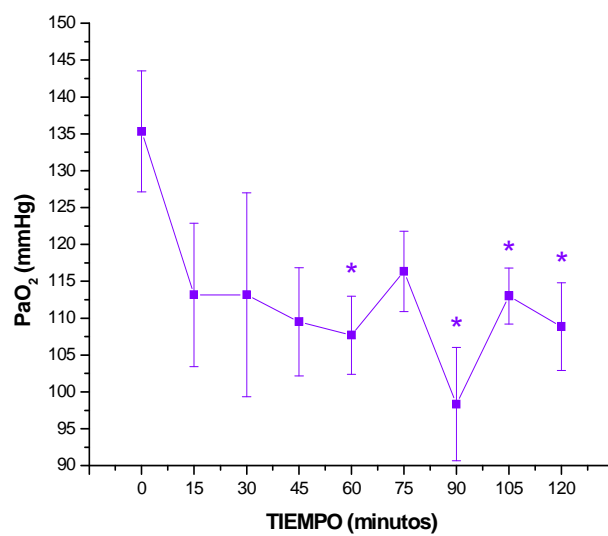


Gráfica 14: Evolución de la frecuencia respiratoria en los animales del grupo 2

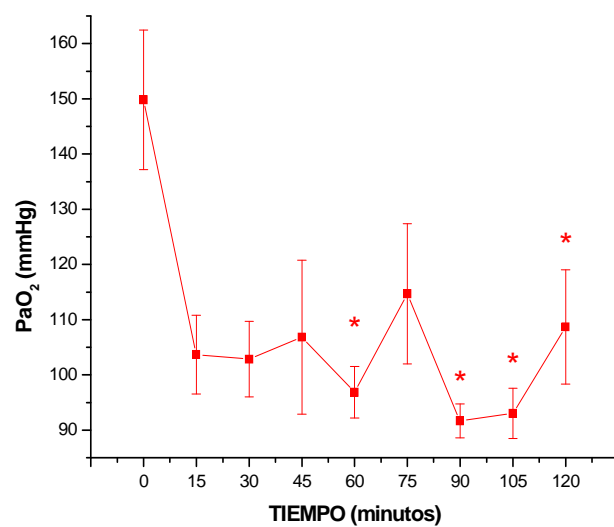


Gráfica 15: Comparación de la evolución de la frecuencia respiratoria entre ambos grupos anestésicos

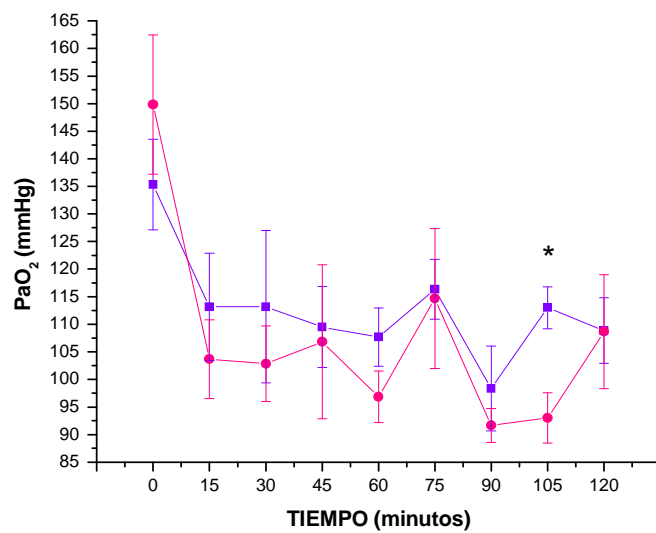
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 16: Evolución de la presión arterial de oxígeno en los animales del grupo 1



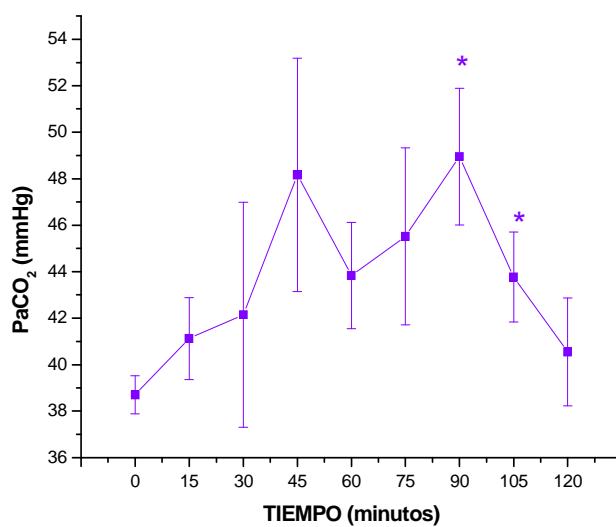
Gráfica 17: Evolución de la presión arterial de oxígeno en los animales del grupo 2



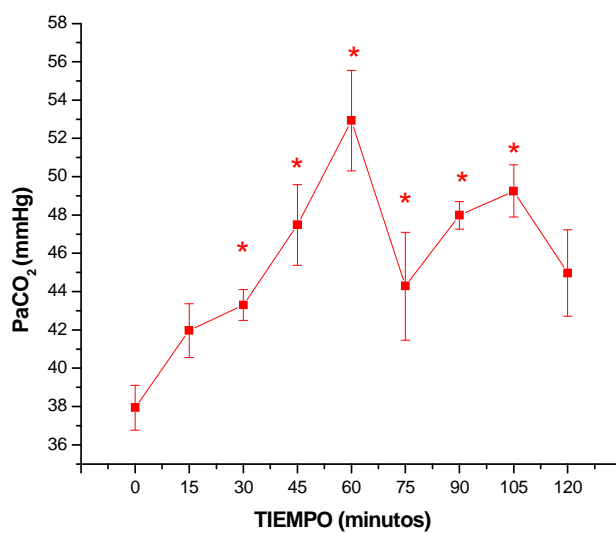
Gráfica 18: Comparación de la evolución de la presión arterial de oxígeno entre ambos grupos anestésicos

● Detomidina ● Romifidina

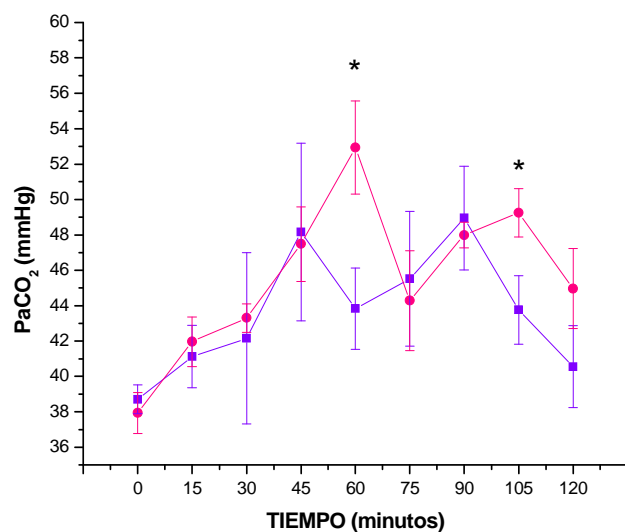




Gráfica 19: Evolución de la presión arterial de dióxido de carbono en los animales del grupo 1

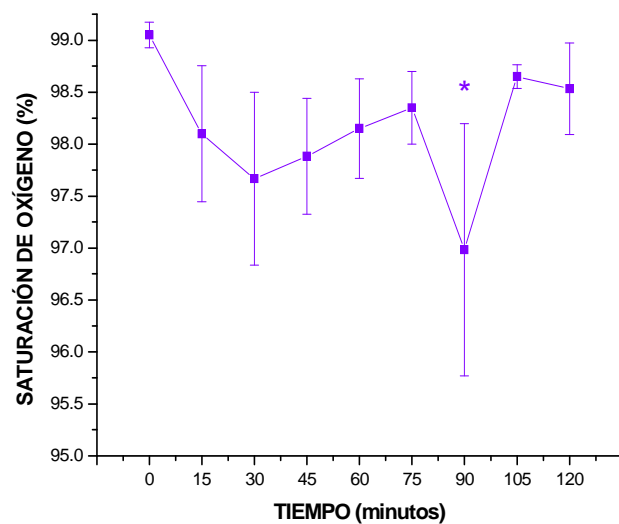


Gráfica 20: Evolución de la presión arterial de dióxido de carbono en los animales del grupo 2

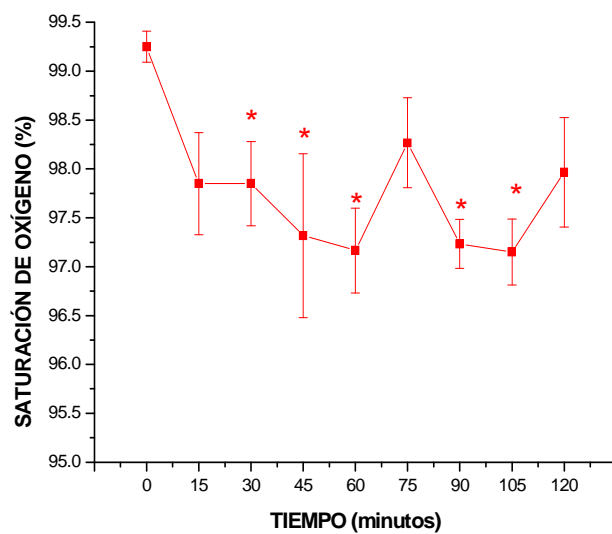


**Gráfica 21: Comparación de la evolución de la presión arterial de dióxido de carbono entre ambos grupos anestésicos**

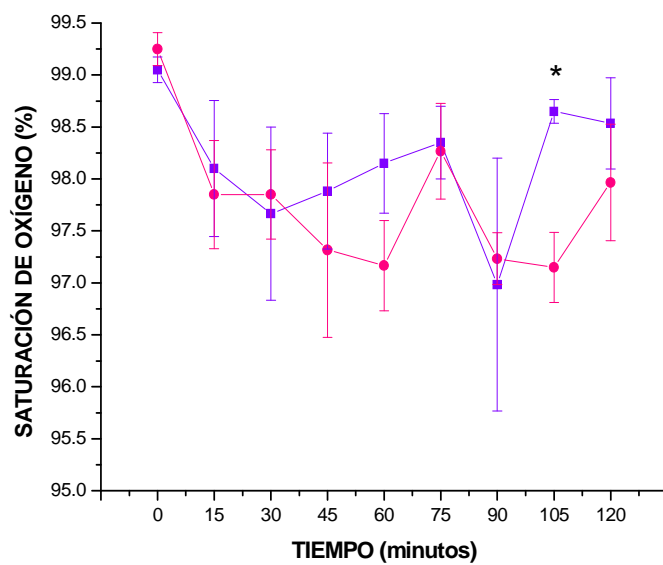
● Detomidina ● Romifidina



**Gráfica 22: Evolución de la saturación de oxígeno en sangre en los animales del grupo 1**

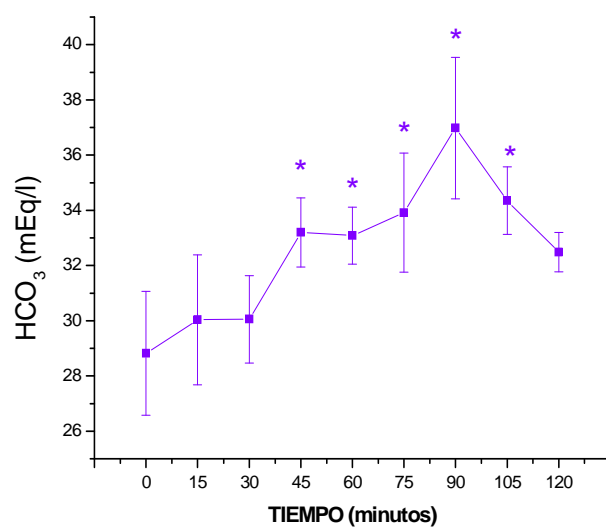


Gráfica 23: Evolución de la saturación de oxígeno en sangre en los animales del grupo 2

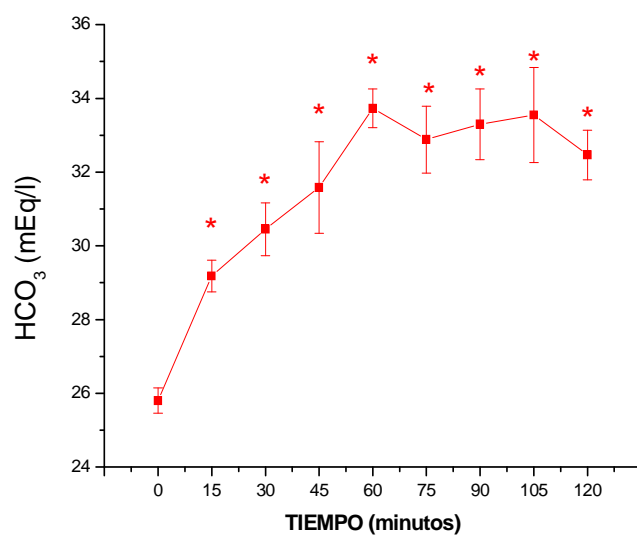


Gráfica 24: Comparación de la evolución de la saturación del oxígeno sanguíneo entre ambos grupos anestésicos

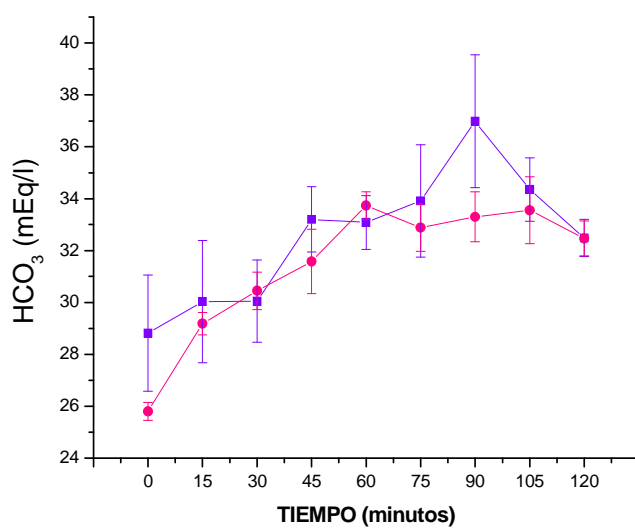
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 25: Evolución de los niveles de bicarbonato en sangre en los animales del grupo 1

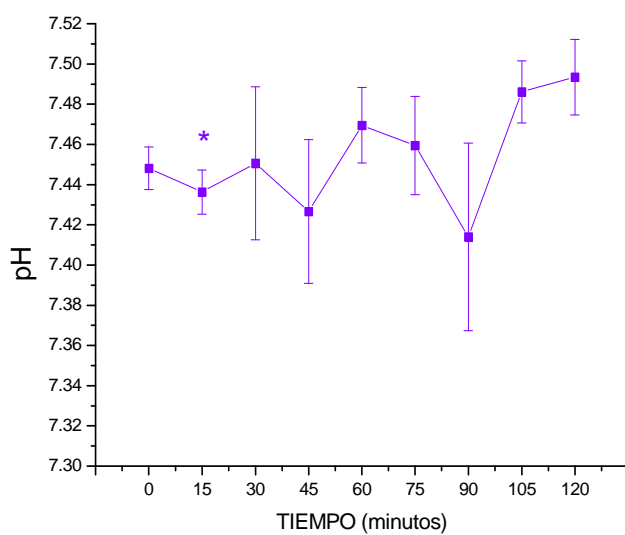


Gráfica 26: Evolución de los niveles de bicarbonato en sangre en los animales del grupo 2

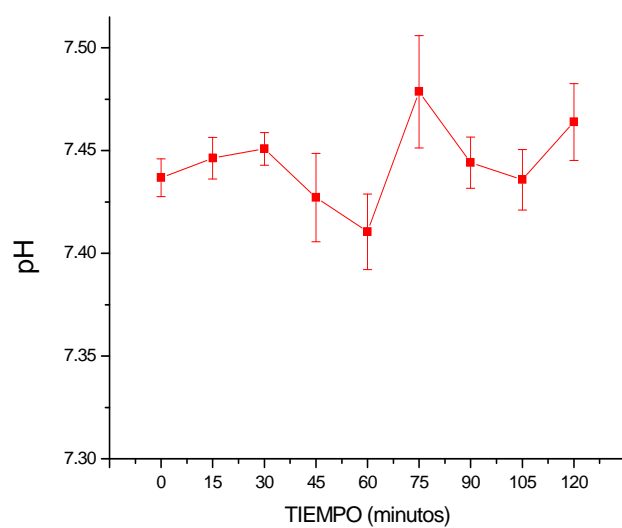


**Gráfica 27: Comparación de la evolución de los niveles de bicarbonato sanguíneo entre ambos grupos anestésicos**

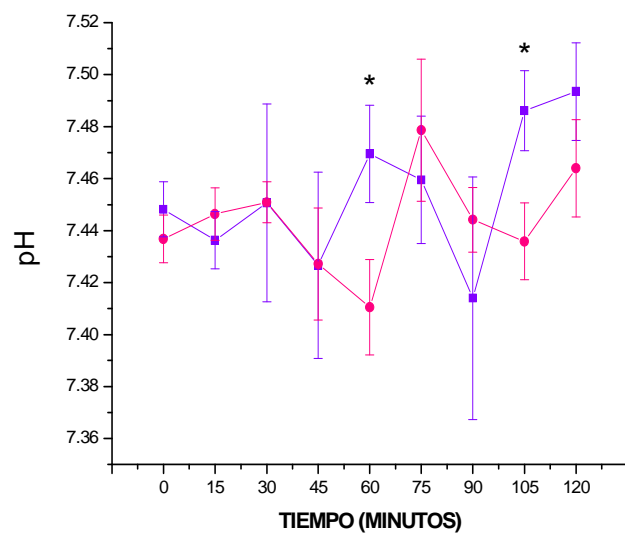
● Detomidina ● Romifidina



**Gráfica 28: Evolución del pH sanguíneo en los animales del grupo 1**

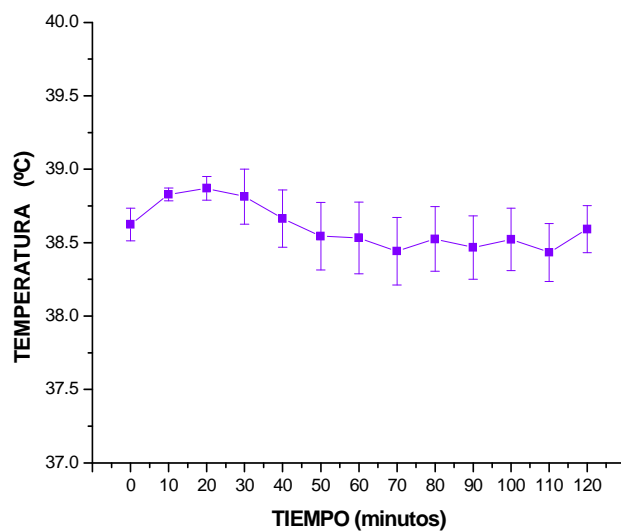


Gráfica 29: Evolución del pH sanguíneo en los animales del grupo 2

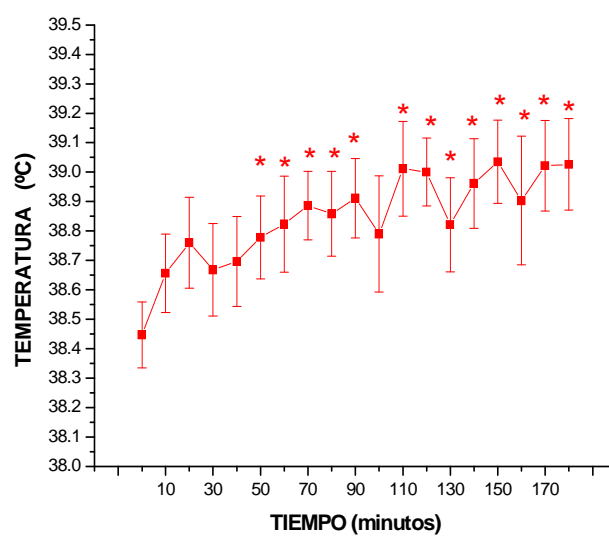


Gráfica 30: Comparación de la evolución del pH sanguíneo entre ambos grupos anestésicos

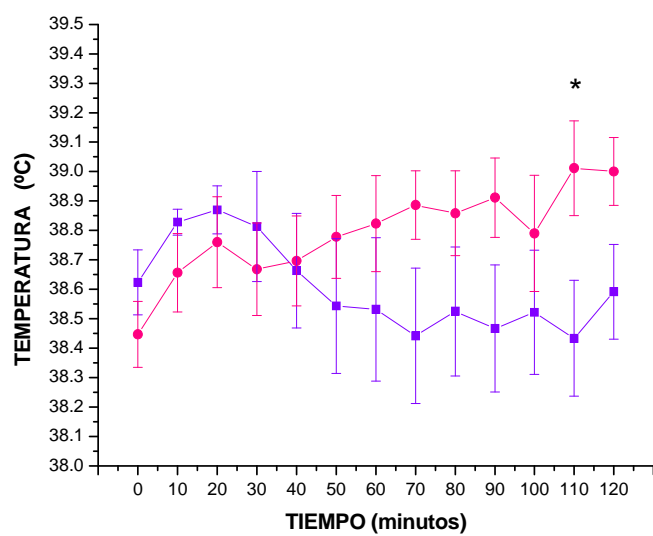
● Detomidina ● Romifidina



Gráfica 31: Evolución de la temperatura rectal en los animales del grupo 1



Gráfica 32: Evolución de la temperatura rectal en los animales del grupo 2



Gráfica 33: Comparación de la evolución de la temperatura rectal entre ambos grupos anestésicos

● Detomidina ● Romifidina



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *6. Discusión*



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. VOLUMEN DE SOLUCIÓN A ADMINISTRAR EN EL ESPACIO EPIDURAL EN EL GANADO BOVINO

La analgesia epidural se ha convertido en una técnica anestésica muy popular en los últimos años tanto en el hombre como en diversas especies animales (perros, gatos, caballos, bovinos). Aunque su aplicación es bien conocida, no está claro el volumen de fármaco que se debe administrar por vía epidural para alcanzar el nivel de analgesia deseado.

En équidos y bovinos se trata de un procedimiento seguro y no muy caro que permite insensibilizar la región anal y perineal permaneciendo el animal de pie, tal y como afirman Skarda *et al.*,<sup>214</sup> Zaugg *et al.*,<sup>255</sup> o Caulkett *et al.*<sup>31</sup> Estudios recientes en bovino sugieren la posibilidad de insensibilizar la región paralumbar con el animal de pie utilizando esta técnica.<sup>76,255</sup>

En pacientes humanos existe una gran controversia con respecto a los factores que influyen en el bloqueo sensorial provocado por los fármacos aplicados por esta vía. Así, autores como Curatolo *et al.*<sup>52</sup> y Bromage<sup>18</sup> afirman que variables como la edad, el peso, altura, índice de masa corporal, la dirección de la aguja o el volumen de la solución influyen en el

nivel de bloqueo sensorial conseguido. Sin embargo, investigaciones llevadas a cabo por Duggan *et al.*<sup>64</sup> y Park *et al.*<sup>168</sup> contradicen estas afirmaciones.

La mayoría de los investigadores coinciden en afirmar que en el ganado vacuno existen variaciones individuales evidentes en el tiempo de presentación, la duración y la extensión de la analgesia tras la inyección epidural de un mismo fármaco y a la misma dosis. Se cree que estas variaciones son debidas a diferencias en la distribución del fármaco y que existe un gran número de factores que influyen en la extensión de la solución. Hay diferencias sutiles pero importantes entre la extensión física y el bloqueo sensorial alcanzado.

Existen tres grupos de factores que alteran la extensión de la solución anestésica en el espacio epidural. El primer grupo incluye las características físicas del animal como la longitud de la columna, peso, edad y estado de gestación. El segundo grupo hace referencia a factores técnicos asociados a la inyección epidural entre los que destacan el volumen, la concentración, el punto y la velocidad de inyección, la dirección de la aguja, la posición del paciente y la presión en el espacio epidural. Por último, estarían los factores anatómicos intrínsecos como el tamaño y forma de los agujeros intervertebrales, la capacidad del espacio epidural, la cantidad de grasa epidural y el tamaño de los plexos venosos.<sup>169,232</sup>

Trabajos realizados en terneros, cerdos y cabras sugieren que existe una relación lineal entre el volumen inyectado y la migración craneal de la solución por el espacio epidural. De forma que, a mayor volumen administrado, mayor migración craneal.<sup>64,115,138</sup> Sin embargo, Lee *et al.*<sup>129</sup> afirman que en el ganado vacuno adulto existe un factor limitante muy importante en esta migración que es la grasa epidural. Así mismo, las diferentes condiciones durante la administración de la solución en el espacio epidural darán lugar a variaciones importantes en su distribución. De esta forma, la distribución craneal de la solución no coincide cuantitativamente con el aumento en su volumen, lo que contradice la relación lineal que resaltaban otros autores entre el volumen y la migración craneal como Lopez *et al.*<sup>138</sup> y Johnson *et al.*<sup>115</sup>

En el bovino la distribución y la cantidad de grasa epidural sufre variaciones individuales que no se relacionan con el sexo, peso o estado corporal.<sup>128</sup> Esta grasa epidural, como ya comentamos, se convierte en un factor limitante en la migración de la solución. El espacio epidural caudal resulta ser muy hidrofóbico, debido a que la cauda equina está rodeada por abundante grasa, por lo que los fármacos lipofílicos verán favorecido su paso y posterior absorción sistémica. Así mismo, los fármacos que se eligen para su administración epidural atraviesan las meninges para poder ejercer su efecto, quedando expuestos también a una extensa red vascular que crea una situación ideal para su absorción sistémica.<sup>67</sup> Como resultado, existirán

variaciones en el efecto analgésico dependiendo de las características del animal anestesiado y del fármaco utilizado.<sup>129</sup>

Por otra parte, la producción de anestesia caudal depende de la masa total del anestésico administrado. Es decir, su acción no depende sólo del volumen sino que también estará influida por la concentración del fármaco.<sup>104,232</sup>

Finalmente, otro aspecto importante a tener en cuenta es que aunque en los seres humanos la presión a nivel epidural es positiva, se ha demostrado que en el ganado vacuno resulta ser negativa. La presión en el interior de la cavidad abdominal de la vaca sana en estación resulta también ser negativa. Cambios en la presión de esta cavidad visceral (timpanismo, gestación) pueden ser transmitidos al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales, modificando la presión en su interior y la migración de la mezcla anestésica.<sup>130</sup>

En nuestro estudio pretendemos bloquear los nervios T13, L1 y L2 con objeto de desensibilizar ambos ijares en el ganado vacuno, por lo que la combinación anestésica que usemos ha de llegar desde el punto de inyección (primer espacio intercoxígeo articulado, Co1-Co2) hasta T13. El volumen final utilizado se calculó en base a la distancia entre el punto de aplicación y la vértebra T13. Por lo tanto, al tratarse de un grupo homogéneo de animales (edad, peso, tamaño, condición corporal) resultó que la longitud media fue de  $83.2 \pm 1.1$  cm y el volumen final aplicado de 14 ml (0.17 ml por centímetro de columna). Si este volumen lo relacionáramos con el peso de los animales sería de aproximadamente 0.024 ml/kg para ambas combinaciones anestésicas. Dicho volumen resulta ser significativamente inferior al esperado teniendo en cuenta los trabajos existentes.<sup>115,128,129,138</sup>

En la bibliografía consultada no existe ninguna referencia del volumen en función de la longitud de la columna, ya que en la mayor parte de los artículos el cálculo se realiza en función del peso del animal. Así, Lopez *et al.*<sup>138</sup> proponen un volumen de 0.15 ml/kg de azul de metileno aplicado a nivel de Co1-Co2 para alcanzar L2-L3 en un estudio realizado en terneros muertos. Extrapolando este cálculo a un animal adulto de 500 kg, representaría un volumen superior a 75 ml, pues pretendemos llegar hasta T13.

Lee *et al.*<sup>129</sup> aplican 20 ml de azul de metileno en el primer espacio intercoxígeo en vacas adultas de más de 500 kg para alcanzar el segmento espinal L1. Estos mismos investigadores alcanzan T11 con 10 ml de la misma sustancia pero aplicada en el espacio epidural L1-L2 del ganado vacuno.<sup>128</sup>

Johnson *et al.*<sup>115</sup> en un estudio realizado en cabras adultas administran 0.3 ml/kg de azul de metileno a nivel L7-S1, migrando aproximadamente 9 segmentos medulares en dirección craneal. Mientras que Lopez *et al.*<sup>138</sup>

aplican en L7-S1 0.3 ml/kg en cerdos y consiguen avanzar 18 segmentos medulares en dirección craneal.

En todos estos estudios se administra azul de metileno a nivel epidural. Esta sustancia tiñe la médula espinal, por lo que en un análisis postmortem se puede comprobar el avance de dicha sustancia por la médula. Se trata, por tanto, de un estudio anatómico de la distribución de una solución por el espacio epidural.

Por otra parte, podemos afirmar de acuerdo con la bibliografía revisada que no existe un criterio uniforme en el volumen a aplicar por vía epidural con el objeto de producir bloqueo sensitivo en el ijar del ganado vacuno. Así, Prado *et al.*<sup>176</sup> consiguen analgesia en el flanco aplicando detomidina en un volumen de 0.01 ml/kg. Zaugg *et al.*<sup>255</sup> afirman que un volumen total de 5 ml de xilacina aplicados por vía epidural en el bovino permitiría realizar laparotomías por el ijar. Caulkett *et al.*<sup>30</sup> proponen un volumen total de 7.5 ml empleando también la xilacina. Sin embargo, De Rossi *et al.*<sup>55</sup> con 8 ml sólo consiguen analgesia caudal usando como agonista  $\alpha_2$  la clonidina. Por su parte, Fierheller *et al.*<sup>76</sup> necesitan aplicar un volumen de 30 ml por vía epidural para alcanzar analgesia en el flanco del ganado vacuno utilizando romifidina y morfina y Grubb *et al.*<sup>100</sup> consiguen analgesia cutánea hasta T13 con un volumen total de 5.7 ml de lidocaína y xilacina. Si nos fijamos en otras especies, Skarda *et al.*<sup>213</sup> emplean 6 ml de xilacina, mientras LeBlanc *et al.*<sup>126</sup> necesitan 10 ml para conseguir únicamente analgesia perineal en caballos.

Una conclusión que podemos obtener de todos estos estudios es la dificultad para establecer el volumen, la dosis y los fármacos necesarios para administrar por vía epidural y obtener la analgesia y/o anestesia deseada (en nuestro caso, insensibilizar la región paralumbar del ganado bovino), debido a la multitud de variables que influyen en su distribución. Lo que sí queda reflejado en estas investigaciones es que, en general, a mayor volumen, mayor migración craneal.

## 6.2. FÁRMACOS Y DOSIS A ADMINISTRAR POR VÍA EPIDURAL PARA ALCANZAR UNA ANALGESIA EFECTIVA A NIVEL DE LA FOSA PARALUMBAR

En el ganado vacuno se ha determinado el bloqueo sensorial en la zona perineal y en el flanco mediante pinchazos profundos o estimulación con bajos voltajes.<sup>27,76,212</sup> En nuestro estudio se observó que el bloqueo sensorial alcanza T13 para ambas combinaciones anestésicas aplicadas por vía epidural, pues no existe respuesta del animal frente a pinchazos profundos en ambos ijares. Este bloqueo alcanza zonas más craneales (región torácica y miembro anterior) para la combinación de lidocaína, morfina y romifidina.

Lo que no podemos es determinar la extensión física exacta por el espacio epidural. Por otra parte, debido a la dificultad para interpretar los signos de dolor en los animales, es difícil responder a la cuestión de si ambas combinaciones dan lugar a una analgesia efectiva en ambas fosas paralumbares debido a sus efectos sobre la médula espinal o por efectos sistémicos (como consecuencia de la sedación).

En nuestro trabajo se emplea una combinación de un anestésico local (lidocaína), un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico (grupo 1, detomidina y grupo 2, romifidina) y un opioide (morfina). La razón por la que combinamos estas tres clases de fármacos se debe a que buscamos una analgesia que alcance ambos flancos en el ganado vacuno y que sea de aparición rápida, efectiva, duradera y que no provoque decúbito en el animal. Esto lo hemos logrado administrando en un volumen total de 14 ml los siguientes productos:

**Grupo 1:** lidocaína 2% (2 mg/kg), morfina 2% (0.3 mg/kg) y detomidina 1% (30  $\mu$ g/kg).

**Grupo 2:** lidocaína 2% (2 mg/kg), morfina 2% (0.3 mg/kg) y romifidina 1% (30  $\mu$ g/kg).

La lidocaína es, a día de hoy, el anestésico local más utilizado en el ámbito médico veterinario. Se trata de uno de los primeros fármacos aplicados por vía epidural y, de acuerdo con la bibliografía consultada, se emplea por esta vía a una concentración del 2% y a una dosis de 1 ml por cada 100 kg de peso del animal. La analgesia aparece en torno a los 10-20 minutos y se prolonga durante un máximo de 2 horas (la duración varía de 30 a 120 minutos).<sup>30,77,101,102,126,155,232,255</sup>

Los anestésicos locales impiden la generación y conducción del impulso nervioso al actuar sobre la membrana celular de cualquier parte del sistema nervioso y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa. Por esta razón, cuando se utilizan como agente único para producir anestesia epidural caudal, presentan como principal inconveniente que no hacen distinción entre las fibras sensoriales, simpáticas y motoras, pudiendo bloquear las fibras motoras, lo que producirá ataxia y decúbito.<sup>2,185,227,232</sup>

En la actualidad, se ha hecho frecuente el uso combinado de lidocaína con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, debido a que estos últimos tienen una acción más prolongada y específica sobre las fibras sensoriales y no actúan tanto a nivel motor. El inicio de la actuación de esta combinación es más rápido que cuando se aplican los agonistas  $\alpha_2$  solos y la analgesia se prolonga durante más tiempo que cuando se aplican únicamente anestésicos locales tal y como afirman Grubb *et al.*<sup>100,101,102</sup> o Chopin *et al.*<sup>36</sup>

En el ganado vacuno los agonistas  $\alpha_2$  son utilizados comúnmente para inducir analgesia, sedación y relajación muscular.<sup>176</sup> La administración epidural de agonistas  $\alpha_2$ , tales como la xilacina, en vacuno, cerdos, ovejas, cabras y llamas da lugar a analgesia a nivel del periné.<sup>27,102,118,120,222,222</sup> Los

receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos se concentran en el ADME (se ha demostrado su existencia en ovejas, gatos y humanos)<sup>176</sup> y su estimulación da lugar a una inhibición sensorial selectiva, cuya respuesta depende de la dosis, afectando mínimamente a la función motora.<sup>176,252</sup> Este efecto es el deseado cuando pretendemos realizar una cirugía con el animal de pie.

Los principales efectos adversos asociados a la administración epidural de agonistas  $\alpha_2$ , son la sedación, ataxia, depresión cardiovascular, depresión respiratoria e hipomotilidad ruminal. Con el tiempo, han ido apareciendo nuevos agonistas más selectivos y con menores efectos perjudiciales, entre ellos la detomidina y la romifidina empleados en este estudio.<sup>30,133,175,222,231,255</sup>

La detomidina es un fármaco analgésico y sedante que se emplea de forma rutinaria en caballos, siendo más potente y selectivo que la xilacina.<sup>232,248</sup> En caballos y ovejas su administración epidural induce analgesia bilateral en el periné.<sup>33,214,217,250</sup> En contraste, su aplicación en cerdos produce una mínima analgesia comparada con la xilacina.<sup>118</sup> A nivel del ganado vacuno, existe controversia en cuanto a sus beneficios por vía epidural. Así, Gomez de Segura *et al.*<sup>93</sup> afirman que la detomidina administrada por vía epidural en el bovino a dosis de 60, 90 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no induce analgesia ni sedación. Estos resultados contradicen lo observado por Prado *et al.*<sup>176</sup> para quienes 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por vía epidural sí producen analgesia. Una de las explicaciones posibles a esta diferencia puede atribuirse a las distintas razas empleadas en los estudios. Prado *et al.*<sup>176</sup> no emplean razas puras mientras Gomez De Segura *et al.*<sup>93</sup> utilizan raza Frisona-Holstein. Parece ser que esta raza es menos sensible a los efectos de la xilacina, lo que se podría extrapolar a otros agonistas  $\alpha_2$  como la detomidina. Sin embargo, en nuestro trabajo se han empleado animales de esta última raza, observándose efectos analgésicos y sedantes. Así mismo, la dosis de detomidina que utilizamos es menor que la administrada por Prado *et al.*<sup>176</sup> debido a que la combinamos con otros fármacos. Esto nos permite disminuir la dosis para obtener los mismos efectos analgésicos, reduciendo los efectos adversos tal y como sugiere Aminkov *et al.*<sup>8</sup>

El uso de la romifidina en ganado vacuno no está bien documentado. Cuando se administra por vía intramuscular se emplea a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en el bovino adulto. Su inicio de acción es más lento que el de la xilacina pero la duración de su acción es mayor, aproximadamente 60 minutos.<sup>143</sup> Fierheller *et al.*<sup>76</sup> emplean 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de romifidina y 0.1 mg/kg de morfina por vía epidural en el ganado vacuno basándose en un trabajo realizado por Amarpal *et al.*<sup>6</sup> en cabras. En dicho estudio se aplican dosis de 50 o 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de romifidina en el espacio subaracnoideo. Las cabras a las que se le administra 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  presentan niveles de analgesia similares a las que se les aplica 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pero con menores efectos sedantes y cardiovasculares. En nuestro trabajo la dosis empleada es de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , obteniendo efectos analgésicos similares a los de Fierheller *et al.*<sup>76</sup> pero con menor grado de sedación y



ataxia. Estos autores ya sugieren en su investigación la posibilidad de que disminuyendo la dosis de romifidina se pudiera alcanzar el mismo grado de analgesia pero con una menor sedación, pues en su caso, alguno de los animales presentó decúbito.

Al conseguir reducir la dosis de romifidina hemos logrado reducir también los efectos sistémicos que dependen de la dosis, tal y como se observa en un estudio realizado en perros por Pyppendop *et al.*<sup>177</sup> Los efectos sistémicos son mínimos al administrar dosis bajas. En este estudio también se sugiere que la romifidina tiene un efecto techo (es decir, a partir de cierta dosis los efectos observados van a ser similares).<sup>177</sup>

Según Pablo LS,<sup>166</sup> la analgesia postoperatoria en animales de abasto no está bien estudiada y se olvida frecuentemente. Es habitual asumir que los rumiantes no sufren porque no muestran signos evidentes de dolor tales como vocalización, disminución de movimientos o comportamientos violentos. En humanos y perros la administración de opioides por vía epidural o intratecal está muy aceptada para el control del dolor perioperatorio. Los opioides administrados son absorbidos por el líquido cefalorraquídeo y se cree que actúan sobre receptores situados a nivel de la sustancia gelatinosa del ADME.<sup>243</sup> Cousins *et al.*<sup>46</sup> afirman que la administración epidural de opioides en animales de abasto es una buena opción para favorecer su pronta recuperación, ya que no se asocia con bloqueos simpáticos ni motores.

El uso de morfina como analgésico epidural en el ganado vacuno no está bien documentado. Las dosis empleadas en la mayoría de las especies varían entre 0.1 y 0.2 mg/kg.<sup>1</sup> Así, en caballos se utiliza a 0.1 mg/kg, similar a la recomendada para perros y humanos.<sup>17,46,170,242,243</sup> La duración de la analgesia obtenida varía entre 10 y 24 horas y tarda entre 30-60 minutos en observarse los primeros efectos analgésicos evidentes.<sup>244</sup>

Los principales efectos adversos en humanos asociados a la administración de morfina epidural son la depresión respiratoria, prurito, náuseas, vómitos y retención urinaria.<sup>46</sup> En perros la incidencia de prurito es muy baja y es de los escasos efectos negativos apreciados junto con la retención urinaria.<sup>243</sup> Así mismo, en gatos pueden observarse vómitos y en caballos y gatos excitación del SNC.<sup>244</sup>

George LW<sup>89</sup> afirma que la morfina tiene escasas propiedades analgésicas en los animales de abasto. Está poco clara su baja eficacia, aunque puede deberse a la escasez de receptores  $\mu$  a nivel de SNC o a la baja disponibilidad del fármaco tras su administración parenteral. Al tratarse de un fármaco hidrosoluble, el tiempo de inicio de su acción analgésica está muy retrasado. Debido a su lenta difusión por la médula espinal, el pico de actividad tras su administración epidural se observa entre 3 y 4 horas postaplicación y su efecto perdura alrededor de 12 horas. Sin embargo, Pablo LS<sup>166</sup> y Hendrickson *et al.*<sup>108</sup> afirman que la administración de morfina

por vía epidural en cabras a dosis de 0.1 mg/kg permite el control del dolor postoperatorio tras cirugías a nivel abdominal y del miembro posterior con mínimos efectos cardiovasculares. La duración del efecto analgésico se extiende por más de 6 horas.

No se han realizado estudios sobre la administración epidural de morfina como agente único en el ganado vacuno, aunque Fierheller *et al.*<sup>76</sup> combinan romifidina (50 µg/kg) con morfina (0.1 mg/kg) y obtienen excelentes resultados. En nuestro trabajo, la dosis utilizada de morfina es mayor que la empleada por Fierheller *et al.* debido a que, en pruebas previas a la fase experimental, se observó que dosis menores de morfina en combinación con los otros fármacos de la mezcla no tenían efectos analgésicos relevantes. De hecho, al sustituir la morfina al 2% a dosis de 0.1 y 0.2 mg/kg por un volumen igual de suero fisiológico en las combinaciones anestésicas objeto de estudio, la analgesia observada en las vacas era muy similar demostrando que la morfina no estaba actuando o si lo hacía, su efecto analgésico no era evidente.

Como hemos comentado, los anestésicos locales administrados por vía epidural proporcionan una analgesia caudal de forma rápida aunque de corta duración y bloquean de forma indiferenciada las fibras sensoriales, simpáticas y motoras. Como consecuencia, puede aparecer ataxia y debilidad en los miembros posteriores. Esto ha motivado que se probaran por esta vía otros fármacos como los opioides y agonistas  $\alpha_2$ , que presentan una mayor duración de acción y bloquean de forma selectiva las fibras sensoriales sin dar lugar a una disfunción en los miembros posteriores.<sup>30,101,109,215,255</sup> La combinación de estos fármacos produce una analgesia más profunda y duradera y permite disminuir la dosis necesaria para alcanzar la analgesia deseada, reduciendo los efectos secundarios dependientes de la dosis.<sup>191</sup> A día de hoy todavía no se conoce muy bien el papel que juega cada uno de ellos al administrarse conjuntamente.<sup>43,76,96,117,228</sup> De hecho, en nuestro trabajo, reducimos la dosis de los agonistas  $\alpha_2$ , disminuyendo los efectos secundarios indeseables.

Existen numerosos estudios que sugieren que los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y los opioides poseen mecanismos que actúan sinérgicamente para inhibir el dolor. Aunque en un primer momento se creía que ambos tipos de fármacos presentaban los mismos receptores, Ossipov *et al.*<sup>165</sup> demostraron que actúan sobre receptores diferentes. Las razones por las cuales se produce sinergismo al administrar agonistas  $\alpha_2$  y opioides por vía epidural todavía no están claras y existen varias hipótesis. Se ha sugerido que los parámetros farmacocinéticos de estos compuestos pueden verse alterados al ser administrados de forma simultánea, o dicho de otro modo, el aumento de los niveles de ambas sustancias en la médula espinal puede prolongar o aumentar la habilidad de ambos agentes para combatir el dolor.<sup>223</sup>

La segunda propuesta de sinergismo se debe a la activación simultánea de un segundo mensajero común a los receptores de ambos tipos de fármacos, la proteína G. La unión, tanto de los opioides como de los agonistas  $\alpha_2$ , a sus receptores es seguida de la activación de la proteína G. Esta activación va a dar lugar a alteraciones en la conducción de  $K^+$ , lo que finalmente provocará una disminución en la liberación de neurotransmisores, una inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa y una alteración de los voltajes transmembrana. El resultado final será una mayor inhibición de la transmisión del dolor al actuar de manera conjunta.<sup>228</sup>

Finalmente, la tercera hipótesis planteada hace referencia a la localización de los receptores opioides y de los agonistas  $\alpha_2$ , que difieren en su ubicación (pre o postsináptico). De esta forma, la estimulación simultánea de los receptores de estas sustancias a nivel pre y postsináptico magnificará los efectos producidos, mucho más que si cada fármaco actuase en solitario.<sup>223,228</sup>

### 6.3. ANALGESIA DE LA FOSA PARALUMBAR

A día de hoy, tampoco está claro el mecanismo por el cual los agonistas  $\alpha_2$  y los opioides producen analgesia al ser aplicados por vía epidural. Como ya señalamos, se cree que una vez en el espacio epidural difunden por el líquido cefalorraquídeo para unirse a receptores localizados en el ADME. Esta afirmación se ve apoyada por un estudio llevado a cabo por Skarda *et al.*<sup>214</sup> que establece la correlación de la analgesia obtenida con la concentración de detomidina en el líquido cefalorraquídeo tras su administración epidural.

La morfina debido a su naturaleza hidrosoluble puede permanecer largos períodos de tiempo en el líquido cefalorraquídeo, lo que favorece una mayor migración craneal.<sup>245</sup> La analgesia que produce parece tener un componente central importante, debido a que si se administra por vía epidural y se realiza una sección medular, el efecto analgésico se ve gravemente atenuado.<sup>101</sup> Por su parte, al administrarse los agonistas  $\alpha_2$  por vía epidural, la analgesia caudal que se obtiene es poco probable que tenga un componente supraespinal (central) debido a que la sección de la médula no atenúa sus efectos antinociceptivos. Esta es la razón por la que se piensa que actúan a nivel local.<sup>101,221</sup>

Prado *et al.*<sup>176</sup> establecen que la aplicación epidural de detomidina en ganado vacuno produce una analgesia similar a la que se obtiene cuando se administra por vía intramuscular. La posible explicación a este hecho se basa en que los efectos analgésicos del fármaco al ser aplicado por vía intramuscular se deben a su actuación sobre receptores supraespinales (a nivel cerebral), mientras que por vía epidural ejerce sus efectos localmente a nivel espinal. De todas formas, teniendo en cuenta la rápida absorción y el

pequeño volumen aplicado de detomidina y romifidina por vía epidural en nuestro estudio, no puede existir una gran migración craneal, y por lo tanto, los efectos sistémicos que se observan pueden también atribuirse a la absorción sistémica del fármaco desde el espacio epidural y su posterior actuación sobre el SNC.

En nuestro trabajo, al igual que Fierheller *et al.*,<sup>76</sup> la presentación de la analgesia coincide con la aparición de los primeros signos de sedación. Esto podría llevar a pensar que la analgesia obtenida y la ausencia de respuesta frente a los pinchazos profundos en el flanco es consecuencia del grado de sedación provocado por nuestras combinaciones anestésicas. Sin embargo, existen una serie de hechos que nos permiten afirmar que la analgesia obtenida es consecuencia de la actuación de los fármacos a nivel espinal y no de la sedación que presentan los animales y que les impide reaccionar frente a los estímulos nocivos, aunque ésta también influye en la ausencia de reacción a los pinchazos. En algunos animales a los que se le administran las combinaciones epidurales, los signos de sedación desaparecieron antes que la analgesia y, a lo largo de la sesión anestésica, recuperaron sensibilidad en determinadas zonas (miembros anteriores, región costal) mientras que en ambos flancos seguía sin observarse respuesta a los pinchazos.

La aplicación epidural de lidocaína 2% (2 mg/kg), morfina 2% (0.3 mg/kg) y detomidina 1% (30 µg/kg) produce analgesia de la cola a los 5 minutos, analgesia caudal y de la ubre a los 15 minutos e insensibilidad en ambos flancos a los 20 minutos. Dicha analgesia perdura hasta el minuto 120 en la mayoría de los animales. Como ya comentaron otros autores al administrar agonistas  $\alpha_2$  por vía epidural, los animales presentan signos evidentes de sedación desde el minuto 10 (ptialismo, cabeza caída, ptosis, gemidos, ataxia moderada).<sup>96,176,214,228</sup> De todos modos, estos efectos indeseables asociados a los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pueden ser revertidos con atipamezol intravenoso, por lo que no serían un grave inconveniente para su uso a nivel clínico.<sup>234</sup> La mayoría de estos efectos secundarios desaparecen en el minuto 120 y el 50% de los individuos empiezan a comer. Este hecho es de especial relevancia pues nos indica que con esta mezcla anestésica los animales presentan una rápida recuperación.

De todos los animales a los que se administra la combinación anestésica con detomidina, sólo uno sufrió decúbito en el minuto 40 y transcurridos 5 minutos estaba de nuevo de pie. Teniendo en cuenta que la lidocaína a la dosis empleada no puede ser la responsable y que los opioides y los agonistas  $\alpha_2$  no afectan a las fibras motoras, creemos que el animal se tumbó como consecuencia de la sedación. Esta hipótesis ha sido sugerida también por otros investigadores.<sup>76,176</sup>

La administración epidural de lidocaína 2% (2 mg/kg), morfina 2% (0.3 mg/kg) y romifidina al 1% (30 µg/kg) da lugar a analgesia caudal y de la ubre

a partir del minuto 5. A los 10 minutos se observa analgesia en la región paralumbar, extendiéndose a la zona torácica y a las extremidades anteriores. La pérdida de sensibilidad perdura hasta el minuto 180, llegando en algunos casos al minuto 200. Los animales presentan evidentes signos de sedación desde el minuto 10 y perduran durante al menos 6 horas, siendo más acusados que los observados con la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina. Estos resultados coinciden con los observados por otros autores que administran romifidina por vía epidural.<sup>6,76</sup>

Algunos autores aseguran que la xilacina (0.07 mg/kg) como agente único por vía epidural produce analgesia en el flanco del ganado vacuno a los 15-30 minutos de su aplicación y con una duración que varía entre 60 y 120 minutos.<sup>30,255</sup> Otros investigadores como Lewis *et al.*<sup>133</sup> combinando la xilacina (0.05 mg/kg) con lidocaína 2% (0.18 mg/kg) no consiguen una analgesia efectiva a nivel paralumbar y tienen que emplear técnicas de anestesia local para la realización de laparotomías por el flanco.

En general, el tiempo de presentación de la analgesia caudal, no del flanco, en el ganado vacuno tras la inyección epidural de xilacina es de 10 a 30 minutos y la duración del efecto es de al menos 120.<sup>30,222</sup> La administración conjunta de xilacina y lidocaína en el ganado vacuno, caballos y llamas acelera la presentación de analgesia y la prolonga en el tiempo.<sup>101,102,133</sup> Se desconoce la causa, aunque Grubb *et al.*<sup>102</sup> sugieren que puede deberse a la vasoconstricción producida por los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. Esta hipótesis parece poco probable pues esta potenciación del efecto analgésico no es revertida al aplicar potentes vasodilatadores.

En caballos y ovejas la administración epidural de detomidina produce analgesia bilateral en la zona del periné. La región anatómica afectada se extiende desde el 1º dermatoma coxígeo hasta el 15º torácico en caballos<sup>214</sup> y hasta el 5º ó 6º torácico en ovejas.<sup>8</sup> Por su parte, la combinación de morfina (0.2 mg/kg) y detomidina (0.03 mg/kg) en caballos proporciona analgesia caudal al menos durante 14-16 horas.<sup>96,228</sup>

Alitalo<sup>5</sup> y Peshin *et al.*<sup>172</sup> en estudios realizados en vacas afirman que la detomidina aplicada por vía epidural o intramuscular produce mayor analgesia y sedación que la xilacina. En trabajos llevados a cabo en ganado vacuno por Prado *et al.*<sup>176</sup> al administrar la detomidina, como agente único por vía epidural, se observa una disminución de la sensibilidad en el flanco desde el minuto 10 hasta el minuto 50. Sin embargo, ya comentamos que Gómez de Segura *et al.*<sup>93</sup> contradicen estos resultados y aseguran que no se produce analgesia tras su aplicación epidural.

En caballos hay estudios que resaltan que los efectos sedantes y analgésicos obtenidos con la romifidina son menores que con la detomidina.<sup>73,81,105</sup> Fierheller *et al.*<sup>76</sup> en el ganado vacuno administran por vía epidural romifidina (50 µg/kg) y morfina (0.1 mg/kg), apreciando analgesia en el flanco a los 10 minutos y extendiéndose ésta por más de 12 horas. Estos

animales presentan un alto grado de sedación, que según los autores, dificulta el uso de esta combinación a nivel práctico (probablemente como consecuencia de la alta dosis de romifidina). Por su parte, Aithal *et al.*<sup>3</sup> y Amarpal *et al.*<sup>6</sup> utilizan romifidina (50 µg/kg) por vía intratecal en cabras, consiguiendo analgesia de la cola, periné, miembros posteriores y flanco. También observan sedación y ataxia, aunque moderada.

De acuerdo con lo observado en nuestro estudio, los animales a los que se administra lidocaína, morfina y romifidina muestran una respuesta más homogénea, la analgesia se prolonga durante 60 minutos más y los signos de sedación son más acusados. Aunque los animales presentan sedación, ataxia e incoordinación, ninguno de ellos sufrió decúbito.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio, la duración del período de analgesia fue corta, pues en otras especies animales (perros, caballos) la aplicación de opioides a nivel epidural da lugar a analgesia por períodos superiores a las 12 horas.<sup>170,186</sup> Aunque los opioides son los fármacos elegidos para el tratamiento del dolor en la mayoría de los animales, es difícil demostrar su eficacia en rumiantes a las dosis a las que produce analgesia en otras especies como afirman Muge *et al.*<sup>153</sup> y George LW.<sup>89</sup> Sin embargo, los resultados obtenidos por Fierheller *et al.*<sup>76</sup> contradicen esta afirmación ya que consigue analgesia al menos durante 12 horas en el ganado vacuno. Una posible explicación para esta diferencia podría ser el método utilizado para determinar el bloqueo sensitivo. Mientras que nosotros empleamos pinchazos profundos, Fierheller *et al.* emplean la estimulación con bajos voltajes. Desconocemos cual de los métodos produce un mayor estímulo doloroso.

## 6.4. EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los parámetros respiratorios y cardiovasculares no se ven alterados por el uso de la lidocaína a nivel epidural a las dosis recomendadas en la bibliografía para caballos y vacas.<sup>101,221</sup> Sin embargo, en estudios realizados en cerdos se observan efectos cardiorrespiratorios.<sup>230</sup>

En general, trabajos llevados a cabo en perros,<sup>236</sup> caballos<sup>37,96,186</sup> y cabras<sup>108,166</sup> a los que se administra morfina por vía epidural no reflejan alteraciones cardiovasculares ni respiratorias. Por otra parte, la administración de morfina epidural a ovejas gestantes tampoco presenta efectos cardiovasculares adversos ni para la madre ni para el feto.<sup>49,108</sup> Sin embargo, Aminkov *et al.*<sup>7</sup> afirman que la administración epidural de morfina en perros produce una disminución de la FC, PAS, PAD y PAM, aunque al combinarla con lidocaína estos efectos se ven notablemente disminuidos.

Por su parte, los agonistas  $\alpha_2$  producen alteraciones cardiovasculares importantes que se manifiestan de distintas formas y con una duración e

intensidad variable, dependiendo del agonista utilizado, de la dosis, de la vía de administración y de la especie en la que se aplique.

Por lo expuesto anteriormente, consideramos que las alteraciones cardiovasculares registradas en nuestro estudio se deben principalmente a los agonistas  $\alpha_2$ , que ejercen estos efectos tanto a nivel local (por la estimulación de los receptores situados en el ADME) como a nivel sistémico (tras su absorción por vía linfática o vascular).

Nosotros observamos que la combinación de lidocaína, morfina y detomidina produce un descenso significativo de la FC desde el minuto 10 hasta el minuto 110, a partir del cual se inicia una lenta recuperación hacia los valores basales. Estos resultados coinciden con los de Prado *et al.*<sup>176</sup> en ganado vacuno al administrar detomidina epidural. Esta bradicardia producida por la detomidina ha sido documentada en distintas especies como vacas,<sup>119,176</sup> cabras,<sup>39</sup> ovejas<sup>8</sup> y caballos.<sup>214</sup>

La caída de la FC que se observa desde los primeros minutos es debida a la rápida absorción de la detomidina por el sistema vascular, ya que se trata de un fármaco muy liposoluble que atraviesa fácilmente las meninges.<sup>214,228</sup> Los receptores  $\alpha_2$  responsables de esta bradicardia se localizan en la región ventro-lateral de la médula espinal y son estimulados por los barorreceptores del seno carotídeo en respuesta a la hipertensión producida por la detomidina, lo que desencadena una disminución del flujo simpático y un aumento del tono vagal. Esta bradicardia puede ser revertida con la administración de atropina.<sup>176,228,249</sup>

Los animales a los que se aplica lidocaína, morfina y romifidina también presentan un descenso de la FC desde el minuto 10 y se mantiene hasta el final de la sesión anestésica (minuto 180). Esta bradicardia producida por la romifidina también ha sido observado por otros autores y en otras especies como vacas,<sup>143</sup> cabras,<sup>3,6</sup> caballos,<sup>79,87,105</sup> gatos<sup>154,202</sup> y perros.<sup>74,177</sup> Al tratarse de un agonista  $\alpha_2$  de reciente aparición se dispone de poca información y se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce dicha bradicardia. Se han sugerido diversas posibilidades como la inhibición del SNS, la inhibición de la liberación de norepinefrina, el aumento de la actividad vagal como respuesta a la vasoconstricción producida por la romifidina o el incremento en la liberación de acetilcolina por parte de las terminaciones de los nervios parasimpáticos a nivel cardíaco.<sup>6,33,79</sup>

Al comparar ambos grupos en estudio, observamos que el grado de bradicardia es similar pero más persistente para el grupo de la romifidina. En las vacas a las que se administró detomidina se observan signos de recuperación a partir del minuto 120, mientras que para el grupo de la romifidina la frecuencia sigue deprimida en el minuto 180.

En general, podemos afirmar que los agonistas  $\alpha_2$  producen inicialmente un aumento en la presión sanguínea que se transforma a los pocos minutos en

normotensión o ligera hipotensión, al disminuir la vasoconstricción de origen simpático. En nuestro trabajo, la administración de la mezcla con detomidina da lugar a un aumento de la PAS, PAD y PAM partir del minuto 10. Como ya se ha comentado, este rápido aumento puede deberse a su pronta absorción sistémica desde el espacio epidural debido a su carácter lipofílico. A lo largo de la sesión anestésica, los animales recuperan sus niveles basales de presión arterial pero en ningún caso se observa hipotensión. Estos datos coinciden con los observados por Prado *et al.*<sup>176</sup> en ganado vacuno, Celly *et al.*<sup>33</sup> en ovejas y Yamashita *et al.*<sup>253</sup>, Sysel *et al.*<sup>228</sup> y Wagner *et al.*<sup>249</sup> en caballos. Dicha hipertensión inicial puede ser atribuida a la estimulación de receptores  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  postsinápticos en la musculatura lisa de las arteriolas que da lugar a una vasoconstricción y a un aumento de la presión arterial tal y como afirman Maze *et al.*<sup>145</sup> Otra posible explicación sería que la detomidina, al igual que la dexmedetomidina, es poco efectiva en la unión a los receptores que median en los efectos simpaticolíticos (hipotensores) a nivel del SNC.<sup>197</sup>

En los animales a los que se administra la combinación con romifidina se observa un descenso de la PAS, PAD y PAM, aunque sólo es estadísticamente significativo con respecto a los valores basales en algunas de las mediciones. Esta hipotensión se mantiene a lo largo de toda la sesión anestésica. Como ya comentamos, la mayoría de los agonistas  $\alpha 2$  provocan un aumento inicial de la presión arterial que nosotros no observamos en este caso. Esto podría deberse a que nuestra primera medición se llevó a cabo a los 10 minutos, pues tal y como afirman Freeman *et al.*<sup>79</sup> y Amarpal *et al.*,<sup>6</sup> la romifidina produce una hipertensión inicial que en general dura menos de cinco minutos. Posteriormente, se produce una caída de la presión (hipotensión) que está documentada para diferentes agonistas  $\alpha 2$  y en diferentes especies. Así se observa con la xilacina en vacas,<sup>133,211,234</sup> perros,<sup>117</sup> ovejas<sup>33</sup> y caballos;<sup>221,249,253</sup> con la medetomidina en caballos,<sup>253</sup> vacas<sup>136</sup> y perros<sup>245</sup> o con la romifidina en gatos,<sup>154,202</sup> perros,<sup>177</sup> caballos<sup>79,229</sup> y cabras.<sup>3,6</sup> Los mecanismos que provocan esta hipotensión no están claros pero podrían relacionarse con una disminución del flujo simpático desde el SNC, una depresión directa sobre el marcapasos y el tejido de conducción cardíaco o un aumento del tono vagal por la activación de los barorreceptores en respuesta a la hipertensión inicial.<sup>6,79</sup>

Estudios realizados en perros sugieren que la romifidina a mayor dosis provoca una mayor depresión cardiovascular. Sin embargo, a partir de una dosis techo, los efectos cardiovasculares son los mismo aunque se sobrepase dicha dosis.<sup>177</sup>

Al comparar ambos grupos podemos concluir que los valores de la presión para nuestras combinaciones anestésicas siguen el modelo típico de alteración de las presiones (PAS, PAD, PAM) de los agonistas  $\alpha 2$ . Es decir, hipertensión inicial y posterior descenso hasta normotensión o ligera hipotensión, más acusada para la mezcla con romifidina.



En ambos grupos son frecuentes los bloqueos atrio-ventriculares de primer y segundo grado a lo largo de toda la sesión anestésica. Estos resultados coinciden con los observados tras la administración de agonistas  $\alpha_2$  en caballos,<sup>19,87,214,249,253</sup> cabras<sup>6</sup> y perros.<sup>84,177</sup> Parece ser que, cuanto más selectivos son los agonistas por los receptores  $\alpha_2$ , menos arritmogénicos resultan.<sup>84,123,253</sup> Al igual que la bradicardia, se cree que los bloqueos atrioventriculares son consecuencia de una disminución del flujo simpático desde el SNC o de un aumento del tono vagal producido por los barorreceptores en respuesta a la hipertensión.

La administración previa de atropina a dosis altas evita la aparición de la bradicardia y de los bloqueos atrioventriculares tal y como afirman Skarda *et al.*<sup>214</sup> y Gasthuys *et al.*<sup>87</sup> Así mismo, Skarda *et al.*<sup>215,219</sup> en estudios realizados en vacas y yeguas establecen que estos efectos cardiovasculares y arritmogénicos típicos de los agonistas  $\alpha_2$  pueden ser revertidos, parcial o totalmente, mediante la administración de antagonistas  $\alpha_2$  específicos. Sin embargo, los efectos analgésicos y sedantes no se verán alterados.

## 6.5. ALTERACIONES RESPIRATORIAS

Entre los efectos indeseables que pueden producir los opioides, la depresión respiratoria es el más grave. Dicha depresión es proporcional a la dosis.<sup>7,155</sup> Se sabe que la absorción sistémica de la morfina aplicada por vía epidural es lenta y mínima debido a su naturaleza hidrófila. Además, tras su administración epidural no se observan efectos excitatorios ni sedantes a nivel central como ocurre en perros,<sup>242</sup> humanos<sup>17</sup> y caballos,<sup>244</sup> lo que nos hace pensar que la administración epidural de morfina produce más efectos por su acción local en la médula espinal que por su absorción sistémica. Sin embargo, estudios llevados a cabo con agonistas  $\alpha_2$ , tanto por vía epidural como sistémica, demuestran que sus efectos cardiopulmonares y sobre el SNC son similares,<sup>176</sup> lo que sugiere que aunque se administren a nivel epidural presentan una gran absorción sistémica y en muy poco tiempo.<sup>214</sup>

En nuestro trabajo se ha observado una disminución de la FR a partir del minuto 10 con ambas combinaciones anestésicas, aunque para la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina se registra una recuperación hacia el final de la sesión anestésica. Sin embargo, la combinación de lidocaína, morfina y romifidina produce un descenso más acusado y sostenido a lo largo de todo el estudio.

Sabemos que tanto los agonistas  $\alpha_2$  como la morfina producen depresión respiratoria pero, basándonos en lo expuesto anteriormente, creemos que la disminución inicial de la FR se debe fundamentalmente a los agonistas  $\alpha_2$  al actuar sobre el SNC. Prado *et al.*<sup>176</sup> administran detomidina epidural e intramuscular en el ganado vacuno y observan también este descenso de la FR en ambos grupos. Aunque el mecanismo es desconocido, creen que se

debe a la estimulación supraespinal de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos tras la absorción sistémica. Por tanto, podemos afirmar que la depresión inicial de la FR se debe a los agonistas  $\alpha_2$  y que los opioides pueden contribuir en el mantenimiento posterior de la bradipnea.<sup>228</sup>

Diversos trabajos realizados con la detomidina destacan el descenso de la FR observado tanto por vía epidural como sistémica en ganado vacuno<sup>5,176,234</sup> y en caballos,<sup>214,228,249</sup> pero no en ovejas.<sup>33</sup> Al igual que sucede con la detomidina, las investigaciones realizadas con la romifidina también nos confirman esta bradipnea en el bovino,<sup>76</sup> cabras<sup>3,6</sup> y perros.<sup>74</sup> Los resultados de nuestro trabajo permiten establecer que la romifidina produce un mayor descenso de la FR que la detomidina cuando son aplicadas por vía epidural.

Por otra parte, se sabe que los opioides disminuyen la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tronco del encéfalo al aumento de la  $\text{PaCO}_2$  y deprimen los centros medulares implicados en la regulación del ritmo respiratorio.<sup>204</sup> El resultado final es una disminución de la FR, volumen corriente y volumen minuto.<sup>7</sup> Aunque la depresión respiratoria es un factor importante a tener en cuenta en medicina humana y veterinaria, el uso de opioides en animales a dosis recomendadas rara vez induce una depresión clínicamente preocupante.<sup>166,174,186,205,228</sup> Esta afirmación coincide con lo observado en trabajos hechos en caballos,<sup>37</sup> cabras<sup>108,166</sup> y perros<sup>236</sup> a los que se les aplicaron opioides por vía epidural, no apreciándose importantes alteraciones en los parámetros respiratorios. Por otra parte la combinación de opioides con anestésicos locales y/o agonistas  $\alpha_2$  reduce los efectos secundarios asociados a estos fármacos.<sup>7,76</sup>

En nuestro trabajo, con ambas combinaciones anestésicas, se observa una disminución de la  $\text{PaO}_2$  que es significativa con respecto al valor basal en algunas mediciones, alcanzándose los valores mínimos en el minuto 90. La  $\text{PaCO}_2$  muestra un aumento no preocupante con la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina, llegando al nivel más elevado con significación estadística en el minuto 90 y disminuyendo a partir del minuto 120, lo que puede deberse a que los animales empiezan a recuperarse. Para la combinación de lidocaína, morfina y romifidina se registra un incremento más acusado de la  $\text{PaCO}_2$ , llegando a su valor más alto en el minuto 60. No se aprecia posteriormente un descenso tan significativo como con la detomidina.

El pH sanguíneo se mantiene muy próximo a los valores basales y las pequeñas variaciones observadas son contrarias al aumento o descenso en los niveles de  $\text{PaCO}_2$ . El  $\text{HCO}_3^-$  está aumentado de forma significativa en ambos grupos, alcanzando sus valores máximos en el minuto 90 y en el 60 respectivamente. En los animales a los que se administra la mezcla con romifidina el  $\text{HCO}_3^-$  se mantiene elevado durante toda la sesión anestésica, mientras que con la combinación de detomidina se observa un descenso hacia el final que puede coincidir con la recuperación, igual que sucedía con

la  $\text{PaCO}_2$ . Con respecto al exceso de bases, se produce un aumento en los animales de ambos grupos y la saturación de oxígeno, aunque disminuye, se mantiene siempre por encima del 97%.

La disminución de la  $\text{PaO}_2$  nos indica ligera hipoxemia, sin embargo, sus valores se mantienen por encima de 70 mmHg, lo que sugiere que el intercambio gaseoso a nivel pulmonar es bueno. Así mismo, el aumento de la  $\text{PaCO}_2$  sugiere una ligera hipercapnia y sus valores se sitúan próximos al rango 34-45 mmHg. Por su parte, el pH permanece en niveles normales o ligeramente elevados (rango 7.35-7.45) y el  $\text{HCO}_3^-$ , que guarda una relación directa con el pH, está aumentado por encima de 26 mEq/l. Todo esto nos indica una ligera alcalosis metabólica. Esta alcalosis metabólica ha sido observada también por otros autores al aplicar xilacina por vía epidural en vacas<sup>30,35,222,255</sup> y detomidina en yeguas.<sup>214,217</sup>

La razón por la que se produce esta alcalosis metabólica todavía es una incógnita, aunque una posible explicación podría ser que los agonistas  $\alpha_2$  inhiben la vasopresina provocando un gran desequilibrio de iones que la desencadenaría.<sup>88</sup>

Las alteraciones respiratorias recogidas en nuestro estudio son similares a las que encontraron Lewis *et al.*<sup>133</sup> y Skarda *et al.*<sup>211</sup> al aplicar xilacina epidural en el ganado vacuno. Sin embargo, su aplicación en yeguas solamente provoca una disminución de la frecuencia respiratoria, sin alteraciones en el resto de los parámetros respiratorios anteriormente expuestos.<sup>221</sup>

Si tenemos en cuenta todo lo dicho anteriormente, podemos afirmar que ambas combinaciones anestésicas producen ligeras alteraciones cardiopulmonares al ser aplicadas por vía epidural. Como no son muy importantes desde el punto de vista clínico, su uso está indicado con total seguridad en el ganado vacuno sano para producir analgesia en el flanco con el animal de pie.

## 6.6. EFECTOS SOBRE OTROS SISTEMAS ORGÁNICOS

Al administrar cualquiera de nuestras combinaciones anestésicas, los animales presentaron atonía ruminal transcurridos 10 minutos del inicio del estudio. Con la mezcla de lidocaína, morfina y detomidina la recuperación de la motilidad se produce entre el minuto 120 y 180. A partir de este momento se vuelven a auscultar movimientos ruminales e, incluso, alguno de los individuos comienza a rumiar y a comer.

Los animales a los que fue aplicada la combinación con romifidina tienen una recuperación de la funcionalidad ruminal mucho más lenta (nunca antes de las 6 horas). Uno de los individuos presentó atonía durante más de 12 horas.

La disminución de la motilidad ruminal ha sido observada también por otros autores al administrar agonistas  $\alpha_2$  (xilacina, detomidina, romifidina) por vía epidural en el ganado vacuno.<sup>80,143,190,211,215,234</sup> En un estudio realizado por Prado *et al.*<sup>176</sup> se produce éstasis ruminal al aplicar detomidina por vía epidural en el ganado vacuno desde el minuto 5 hasta el 180, sin apreciarse síntomas de timpanismo. Sin embargo, en nuestro caso se observa timpanismo en el 33% de los individuos con la mezcla con detomidina y en el 50% de individuos sometidos a la mezcla con romifidina. Es de carácter transitorio y los animales se recuperaron sin necesidad de ningún tratamiento.

La atonía ruminal se debe a la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos localizados en la musculatura del rumen. La unión de los agonistas a estos receptores suprime el ciclo primario de las contracciones ruminales y disminuye el secundario, que se asocia con el eructo, por lo que no todos los animales sufren timpanismo.<sup>190</sup> Esta teoría está reforzada por el hecho de que la yohimbina y el atipamezol (antagonistas  $\alpha_2$ ) pueden revertir este éstasis ruminal, lo que nos sugiere que la actividad motora retículo-ruminal está mediada por receptores  $\alpha_2$ .<sup>231,234</sup> El atipamezol es más rápido y más efectivo para revertir estos efectos cuando están causados por la aplicación de detomidina.<sup>234</sup>

Aunque los opioides reducen la actividad propulsora del tubo digestivo disminuyendo el peristaltismo, lo que se asocia a un retraso en el vaciamiento gástrico, no tenemos ninguna referencia de que causen atonía ruminal en el ganado vacuno.<sup>159</sup> Por esta razón, nosotros creemos que la alteración de la actividad motora del rumen se debe básicamente a la acción de los agonistas  $\alpha_2$ .

La aplicación de ambas combinaciones anestésicas en el ganado bovino da lugar a un aumento de la micción. A dosis terapéuticas, los opioides producen retención urinaria al provocar relajación y atonía del uréter, del músculo detrusor y del esfínter vesical.<sup>106,110,114</sup> El resultado final sería la aparición de retención urinaria, que es una de las complicaciones asociadas al uso epidural de morfina en humanos y perros,<sup>110,170</sup> pero que no observamos en nuestros animales.

La administración epidural de agonistas  $\alpha_2$  puede ser la responsable de este aumento en la diuresis como afirman Skarda *et al.*,<sup>214,217</sup> Lin *et al.*<sup>136</sup> y Núñez *et al.*<sup>160</sup> Existen distintas hipótesis de por qué se produce esta poliuria. Entre los mecanismos propuestos destacan la inhibición o disminución de la liberación de la hormona antidiurética desde la pituitaria por parte de los agonistas  $\alpha_2$ , el posible efecto antagónico que pueden ejercer sobre la ADH a nivel renal, el que los agonistas  $\alpha_2$  puedan aumentar el ratio de filtración glomerular o que estimulen la liberación del factor natriurético atrial.<sup>88,136,214,217</sup> Este aumento de la micción es revertido mediante la administración de antagonistas  $\alpha_2$ .<sup>217</sup> Al igual que la mayor parte de las

alteraciones que hemos expuesto a lo largo de esta discusión, creemos que este aumento de la producción de orina se debe a los agonistas  $\alpha 2$ .

Con respecto a la temperatura rectal, no se observan cambios en los animales a los que se administró la mezcla epidural de lidocaína, morfina y detomidina. Sin embargo, se produce un aumento significativo en algunas mediciones con respecto a los valores basales en el grupo con lidocaína, morfina y romifidina.

En general, en la mayor parte de la bibliografía consultada, la administración epidural de agonistas  $\alpha 2$  y opioides no produce alteraciones significativas en la temperatura,<sup>6,186,214</sup> aunque puede observarse una ligera hipotermia como consecuencia de la depresión del SNC y de la reducción en la actividad muscular.<sup>159,248</sup> Sin embargo, la morfina como *mu* agonista opioide puede producir hipertermia en gatos, cabras, caballos, llamas y vacas,<sup>1,114,239</sup> contrarrestando la bajada de temperatura causada por la detomidina, haciendo que se mantenga en valores normales.

Skarda *et al.*<sup>215</sup> registraron un aumento en la temperatura rectal tras la aplicación epidural de xilacina en ganado vacuno y Amarpal *et al.*<sup>6</sup> observaron un ligero aumento en cabras por la administración espinal de romifidina, aunque se desconocen los motivos. Este incremento de la temperatura provocado por la romifidina y la morfina sería el causante de la hipertermia en los animales del segundo grupo. Sinclair *et al.*<sup>207</sup> creen que los agonistas  $\alpha 2$  pueden mantener la temperatura corporal en niveles normales o ligeramente aumentados como consecuencia de la vasoconstricción periférica que producen, lo que provocaría una redistribución central de la sangre y una menor pérdida de calor a nivel cutáneo.



*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *7. Conclusiones*





## 7. CONCLUSIONES

1. La combinación anestésica de lidocaína 2% (2 mg/kg), detomidina 1% (30 µg/kg) y morfina 2% (0.3 mg/kg) administrada por vía epidural en el ganado vacuno, en un volumen total de 0.17 ml de solución por cada centímetro de columna desde Co1-Co2 hasta T13, produce analgesia durante al menos 100 minutos en ambos flancos sin provocar decúbito.
2. La mezcla anestésica de lidocaína 2% (2 mg/kg), romifidina 1% (30 µg/kg) y morfina 2% (0.3 mg/kg) administrada en el ganado bovino por vía epidural, en un volumen total de 0.17 ml de solución por cada centímetro de columna desde Co1-Co2 hasta T13, produce analgesia en ambos flancos durante al menos 170 minutos sin provocar decúbito.
3. La mezcla de lidocaína 2% (2 mg/kg), romifidina 1% (30 µg/kg) y morfina 2% (0.3 mg/kg) produce una analgesia de mayor intensidad y mayor extensión craneal que la combinación que contiene lidocaína 2% (2 mg/kg), detomidina 1% (30 µg/kg) y morfina 2% (0.3 mg/kg).

4. Ambas combinaciones anestésicas al ser administradas por vía epidural producen sedación, ataxia y ligera depresión cardiorrespiratoria siendo más acusadas con la mezcla de lidocaína 2% (2 mg/kg), romifidina 1% (30 µg/kg) y morfina 2% (0.3 mg/kg).
5. Ambas combinaciones anestésicas producen marcada hipomotilidad ruminal a las dosis y volúmenes empleados en nuestro estudio.

*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *8. Resumen*



## 8. RESUMEN

El abordaje más frecuente a la cavidad abdominal en el ganado bovino es a través de los ijares. Se han descrito varias técnicas de anestesia local para proporcionar una analgesia aceptable en la región del flanco, permaneciendo el animal de pie (infiltración en la línea de incisión, bloqueo en “L” invertida o anestesia paravertebral). En general, en los animales de producción nunca se ha tenido muy en cuenta la analgesia tanto intra como postoperatoria. Sin embargo, estudios recientes muestran que el control del dolor permite una más rápida y mejor recuperación. La analgesia epidural se ha convertido en una técnica muy utilizada para el control del dolor en diversas especies domésticas, incluido el ganado vacuno.

El propósito del presente estudio fue determinar la analgesia alcanzada en ambas fosas paralumbares del ganado bovino, mediante la administración epidural de dos combinaciones, permaneciendo el animal de pie. Por otra parte, estudiamos el inicio, la duración y el grado de analgesia conseguido y sus efectos cardiovasculares y respiratorios.

Para realizar este estudio se han utilizado 12 vacas adultas de raza Frisona-Holstein, no gestantes, en buen estado de salud, con un peso que oscilaba entre 545 y 660 kg. Los animales se dividen en dos grupos de seis individuos. A cada grupo se le administra una combinación anestésica diferente. Las mezclas anestésicas están constituidas por: un anestésico local común para ambos grupos (lidocaína 2%, 0.2 mg/kg), un opioide también común para ambos grupos (morfina 2%, 0.3 mg/kg) y un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico (detomidina 1%, 30  $\mu$ g/kg para un grupo y romifidina 1%, 30  $\mu$ g/kg para el otro grupo). El volumen total que se administra por vía epidural es de 14 ml.

Previo al trabajo experimental se cateteriza la arteria auricular, lo que nos va a permitir medir las presiones sanguíneas y recoger muestras seriadas de sangre. Transcurridos siete días, los animales son introducidos en un potrero de contención puesto que no se utiliza ningún tipo de sedación. A continuación, se conectan a los distintos monitores y se recogen los primeros datos (tiempo "0", valor de referencia). Posteriormente se administra la mezcla por vía epidural. Cada 10 minutos se registran los siguientes parámetros cardiorrespiratorios: FC, PAM, PAS, PAD, ECG, FR. Cada 5 minutos se determina la sensibilidad dolorosa mediante pinchazos profundos en sentido caudo-craneal, los movimientos ruminales y la temperatura rectal se observan cada 10 minutos y cada 15 minutos se realiza una extracción de sangre arterial en la que se determina:  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{Pa CO}_2$ , saturación de oxígeno, pH, bicarbonato y exceso de bases. La sesión anestésica para los animales a los que se le administra lidocaína, detomidina y morfina dura 120 minutos, y 180 para el otro grupo. Una vez finalizada la sesión los animales son llevados a un patio donde se controla su recuperación.

La combinación de lidocaína, detomidina y morfina aplicada por vía epidural en el ganado vacuno produce sedación, ataxia, bradicardia, hipertensión y posterior normotensión, con una ligera alcalosis metabólica y depresión respiratoria no preocupante. Se produce una disminución de los movimientos ruminales acompañada de poliuria. Los animales permanecen de pie con analgesia en ambas fosas paralumbares desde el minuto 20-25 hasta el 120.

La mezcla de lidocaína, romifidina y morfina aplicada a nivel epidural da lugar sedación, ataxia, bradicardia, hipotensión y ligera alcalosis metabólica con leve depresión respiratoria. Así mismo se observa atonía ruminal y aumento de la diuresis. Los animales permanecen de pie con analgesia en ambos ijares llegando en ocasiones a nivel torácico desde el minuto 10 hasta el 180. Los signos de sedación y depresión cardiorrespiratoria son más acusados y duraderos para la mezcla que contiene romifidina.

Como conclusión final de este estudio se puede establecer que ambas combinaciones anestésicas pueden ser aplicadas con total seguridad en el ganado vacuno sano para producir analgesia en ambas fosas paralumbares permaneciendo el animal de pie.

*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *9. Summary*





## 9. SUMMARY

Standing flank laparatomies are commonly performed in cattle. Currently, local anesthetic techniques are used to provide flank analgesia for standing bovine surgeries. Various local techniques have been described to provide acceptable anesthesia to the flank region; however, none of these techniques provides a significant duration of postoperative analgesia. Intraoperative and postoperative analgesia has been given little attention in production animals, possibly due to financial constraints. With better understanding of nociceptive responses and conscious pain perception in animals, cost-effective analgesic methods should be sought. Epidural analgesia has come a commonly used method for providing intraoperative and postoperative analgesia in domestic species.

The purpose of the present study was to determine the flank analgesia of two epidural combination without inducing recumbency in cows. We try to evaluate the onset, duration and degree of analgesia achieved and cardiovascular and respiratory effects after epidural administration.

Twelve healthy adult Holstein-Friesen cows, nonsedated, nonpregnant, in good health and weighing between 545-660 kg were used in our study. Cows were assigned randomly to one of two treatment groups with 6 cows/group.

One group of cows received lidocaine (2%, 0.2 mg/kg), morphine (2%, 0.3 mg/kg) and detomidine (1%, 30 µg/kg) epidurally. The second group received lidocaine (2%, 0.2 mg/kg), morphine (2%, 0.3 mg/kg) and romifidine (1%, 30 µg/kg). The total volume of the administered solution given epidurally in this study was 14 ml. Seven days before the study an auricular catheter was placed to collect arterial blood samples and to record arterial pressures.

The cows were restrained in a chute, monitored and baseline data were recorded before epidural injection. A needle was placed aseptically into the epidural space (Co1-Co2) and measurements were performed in the following order: heart rate, respiratory rate, arterial pressures, rumen motility and rectal temperature every ten minutes. Nociceptive reflexes were measured by recording the response to pin prick stimuli every five minutes and arterial blood samples were collected every fifteen minutes for determination  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH,  $\text{HCO}_3^-$ , base excess and oxygen saturation. The animals were observed until their total recovery.

Analgesia after epidural administration of lidocaine, morphine and detomidine lasted for 100 minutes at least in every cow. Epidural administration of lidocaine, morphine and romifidine induced analgesia for at least 170 minutes.

Cows treated with the lidocaine, detomidine and morphine epidural solution showed sedation signs, ataxia, bradycardia, respiratory depression, initial hypertension and normotension after, ruminal hypomotility, polyuria and a slight metabolic alkalosis. The animals remained standing and the analgesia was presented from 20-25 minute until 120 minute.

Animals treated with lidocaine, romifidine and morphine epidural solution showed sedation signs, ataxia, bradycardia, respiratory depression, hypotension, ruminal hypomotility, polyuria and a slight metabolic alkalosis. The animals remained standing and the analgesia was presented from 10 minute until 180 minute.

The sedation signs and cardiovascular and respiratory depression were most marked in the group treated epidurally with lidocaine, romifidine and morphine.

In summary, results of present study indicate that both epidural combinations provide profound analgesia in flank cattle, the animals remain standing and the cardiovascular and respiratory depression is not important.

*Anestesia epidural en los bovinos mediante agonistas alfa dos  
adrenérgicos y opiáceos*

## *10. Bibliografía*



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. **Adams HR.** *Veterinary Pharmacology And Therapeutics*. 8ª edición. Iowa: Ed Iowa State University Press. 2001.
2. **Ahumada F, Caballero E.** SNP. Anestésicos Locales. Técnicas De Anestesia Local. En: Botana LM, Fabiana M, Martín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2002. Pp. 148-157.
3. **Aithal HP, Amarpal, Kinjavdekar P.** Analgesic And Cardiopulmonary Effects Of Intrathecally Administered Romifidine Or Romifidine And Ketamine In Goats. *J S Afr Vet Assoc* 72 (2):84-91. 2001.
4. **Akil H, Owens C, Gutsein H, Taylor L, Curran E, Watson S.** Endogenous Opioids: Overview And Current Issues. *Drug Alcohol Depend* 51 (1-2):127-140. 1998.
5. **Alitalo I.** Clinical Experiences With Domosedan In Horses And Cattle. A Review. *Acta Vet Scand*. 82:193-196. 1986.
6. **Amarpal, Kinjavdekar P, Aithal HP, Pawde AM, Pratap K.** Analgesic, Sedative And Hemodynamic Effects Of Spinally Administered Romifidine In Female Goats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 49 (1):3-8. 2002.
7. **Aminkov B, Hubenoy H.** Cardiovascular And Respiratory Effects Of Epidural Lidocaine And Morphine Administered In Dogs Anaesthetized With Halotane. *Revue Méd Vét* 152 (1):71-76. 2001.

8. **Aminkov B.** By Department Of Surgery And Radiology. Faculty Of Veterinary Medicine, Thracian University, 6000 Stara Zagora, Bulgaria. *Personal Communication*. 1997.
9. **Anderson DE, Muir WW.** Tratamiento Del Dolor En Rumiantes. En: Desrochers A (ed). *Actualización Sobre Cirugía En Tejidos Blandos. Práctica Clínica En Animales De Producción. Clínicas Veterinarias De Norteamérica*. 1ª edición. Buenos Aires: Ed Inter-Médica. 2006. Pp. 15-26.
10. **Bernards CM, Hill HF.** Physical And Chemical Properties Of Drug Molecules Governing Their Diffusion Through The Spinal Meninges. *Anesthesiology* 77:750-756. 1992.
11. **Bihn CC, Willians CL, Burks TF.** Central Actions Of Endomorphins New Endogenous Opioids. *Proc West Pharmacol Soc* 41:81-83. 1998.
12. **Boscan P, Van Hoogmoed L, Farver T, Snyder J.** Evaluation Of The Effects Of The Opioid Agonist Morphine On Gastrointestinal Tract Function In Horses. *Am J Vet Res* 67 (6):992-997. 2006.
13. **Bourke DL, Malit LA, Smith TC.** Respiratory Interactions Of Ketamine And Morphine. *Anesthesiology* 66 (2):153- 156. 1987.
14. **Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL.** The Pharmacokinetics Of Alfentanil A New Opioid Analgesic. *Anesthesiology* 57 (6):439-443. 1982.
15. **Branson KR, Tranquilli WJ.** Duration Of Analgesia Induced By Epidurally Administered Morphine And Medetomidine In Dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 16:369-372. 1993.
16. **Brockman RP.** Effect Of Xylazine On Plasma Glucose, Glucagons And Insulin Concentrations In Sheep. *Res Vet Sci* 30:383-389. 1981.
17. **Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D.** Epidural Narcotics For Postoperative Analgesia. *Anesth Analg* 59:473-480. 1980.
18. **Bromage PR.** Spread Of Analgesic Solutions In The Epidural Space And Their Site Of Action. *Br J Anesth* 34:161-178. 1962.
19. **Browning AP, Collins JA.** Sedation Of Horses With Romifidine And Butorphanol. *Vet Rec* 134 (4):90-91. 1994.
20. **Brunson D, Majors LJ.** Comparative Analgesia Of Xylazine, Xylazine-Morphine, Xylazine-Butorphanol, And Xylazine- Nalbuphine In The Horse, Using Dental Dolorimetry. *Am J Vet Res* 48 (7):1087-1091. 1987.
21. **Bryant CE, England GC, Clarke KW.** Comparison Of Sedative Effects Of Medetomidine And Xylazine In Horses. *Vet Rec* 129:421-423. 1991.
22. **Butterworth JF, Strichartz GR.** Molecular Mechanisms Of Local Anesthesia: A Review. *Anesthesiology* 72:711-734. 1990.
23. **Caballero E, Ahumada F.** SNC. Fármacos Tranquilizantes. En: Botana LM, Fabiana M, Martín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2002. Pp. 158-168.
24. **Cakala S.** A Technique For The Paravertebral Lumbar Block In Cattle. *Cornell Vet* 51:64-67. 1961.

25. Calo G, Guerrini R, Rizzi A, Regoli D. Pharmacology Of Nociception And Its Receptor: A Novel Therapeutic Target. *Br J Pharmacol* 129:1261-1283. 2000.
26. Campoy L. Anestesia Epidural En El Perro. *Consulta Difusión Veterinaria* 103:53-62. 2003.
27. Caron JP, Leblanc PH. Caudal Epidural Analgesia In Cattle Using Xylazine. *Can J Vet Res* 53 (4):486-489. 1989.
28. Carpenter RL, Coplan RA, Brown DL. Incidence And Risk Factors For Side Effects Of Spinal Anesthesia. *Anesthesiology* 78 (2):402-403. 1993.
29. Cathelin MF. Une Nouvelle Voie D`injection Rachidienne. Methode Des Injections Epidurales Por Le Procede Du Canal Sacre. Application A L`homme. *Comp Read Soc Biol* 53:452. 1991.
30. Caulkett N, Cribb PH, Duke T. Xylazine Epidural Analgesia For Cesarean Section In Cattle. *Can Vet J* 34:674-676. 1993.
31. Caulkett N, MacDonald DG, Janzen ED, Cribb N, Fretz B. Xylazine Hydrochloride Epidural Analgesia: A Method Of Providing Sedation And Analgesia To Facilitate Castration Of Mature Bulls. *Educ Pract Vet* (15):1155-1159. 1993.
32. Cebrián LM, Pastor J, Ramos JJ, Ferrer LM. *La Exploración Clínica Del Ganado Vacuno*. 1ª edición. Zaragoza: Ed Servet. 2005.
33. Celly CS, McDonell WN, Black WD. Cardiopulmonary Effects Of The Alpha2 Adrenoceptor Agonists Medetomidine And ST-91 In Anesthetized Sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 289 (2):712-720. 1999.
34. Champion HC, Zadin JE. The Endogenous Mu-opioid Agonist, Endomorphin 1 And 2, Have Vasodilator Activity In The Hind Vasters Vascular BED Of The Rat. *Life Sci* 61 (26):409-415. 1997.
35. Chevalier HM, Provost PJ, Karas AZ. Effect Of Caudal Epidural Xylazine On Intraoperative Distress And Post-operative Pain In Holstein Heifers. *Vet Anaesth Analg* 31 (1):1-10. 2004.
36. Chopin JB, Wright JD. Complication After The Use Of A Combination Of Lidocaine And Xylazine For Epidural Anaesthesia In A Mare. *Aust Vet J* 72 (9):354-355. 1995.
37. Clark L, Clutton RE, Blissit KJ, Chase-Topping ME. Effects Of Peri-operative Morphine Administration During Halothane Anaesthesia In Horses. *Vet Anaesth Analg* 32 (1):5-10. 2005.
38. Clark NG. Epidural Analgesia. En: Kirk RW, Bonagura JD (eds). *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. 11º edición. Philadelphia: Ed WB Saunders, Co. 1992. Pp. 95-98.
39. Clark TP, Purohit RC, Wilson RC. Evaluation Of Sedative And Analgesic Properties Of Detomidine In Goats. *Agri-Practice* 14:29-33. 1993.
40. Climent S. Topografía De La Médula Espinal Y Líquido Cerebro-Espinal. En: Climent S, Sarasa M, Muínesa P, Terrado J (eds). *Manual De Anatomía Y Embriología De Los Animales Domésticos. Conceptos Básicos Y Datos Aplicativos*. Zaragoza: Ed Acribia SA. 1998. Pp. 69-76.

41. Coombs DW, Colburn RW, Deleo JA. Comparative Spinal Neuropathology Of Hydromorphone And Morphine After 9 And 30 Day Epidural Administration In Sheep. *Anesth Analg* 78 (4):674-681. 1994.
42. Copland VS, Haskins SC, Patz JD. Oxymorphone: Cardiovascular, Pulmonary And Behavioral Effects In Dogs. *Am J Vet Res* 48 (11):1626-1630. 1987.
43. Corletto F, Rasis AA, Brearley JC. Comparison Of Morphine And Butorphanol As Pre-anaesthetic Agents In Combination With Romifidine For Field Castration In Ponies. *Vet Anaesth Analg* 32 (1):16-22. 2005.
44. Corning JL. Spinal Anaesthesia And Local Medication Of The Spinal Cord. *New York Medical Journal*, October 31<sup>st</sup>:483-485. 1985.
45. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A Hypnotic Response To Dexmedetomidine, An Alpha2 Agonist, Is Mediated In The Locus Coeruleus In Rats. *Anesthesiology* 76:948-952. 1992.
46. Cousins M, Mather L. Intrathecal And Epidural Administration Of Opioids. *Anesthesiology* 61:276-310. 1984.
47. Covino B, Wildsmith J. Clinical Pharmacology Of Local Anesthetics Agents. En: Cousins M (ed). *Neural Blockade In Clinical Anesthesia And Management Of Pain*. Philadelphia: Ed Lippincot-Raven. 1998. Pp. 97-128.
48. Covino BG, Vasallo HG. *Local Anesthetics: Mechanisms Of Action And Clinical Use*. New York: Ed Grune and Stratton. 1996.
49. Craft JB, Bolan JC, Coaldrake LA, Mondino M, Mazel P. The Maternal And Fetal Cardiovascular Effects Of Epidural Morphine In The Sheep Model. *Am J Obstet Gynecol* 142 (7):835-839. 1982.
50. Csik SJ, Blais D. Use Of A Mix Of Lidocaine And Butorphanol As A Caudal Epidural Anesthesia In A Mare. *Can J Vet Res* 60 (4):288-295. 1996.
51. Cunningham JG. Neurofisiología: Sistema Nervioso Autónomo Y Médula Adrenal. En: Cunningham JG (ed). *Fisiología Veterinaria*. 1ª edición. Mexico: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1992. Pp. 101-109.
52. Curatolo M, Orlando A, Zbinden AM. A Multifactorial Analysis Of The Spread Of Epidural Analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:646-652. 1994.
53. Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison Of Intra-articular And Epidural Morphine For Analgesia Following Stifle Arthrotomy In Dogs. *Vet Surg* 24:522-530. 1995.
54. Day TK, Skarda RT. The Pharmacology Of Local Anesthetics. *Vet Clin North Am Equine Pract* 7:489-500. 1991.
55. De Rossi R, Bucker GV, Varela JV. Perineal Analgesic Actions Of Epidural Clonidine In Cattle. *Vet Anaesth Analg* 30(2):64-71. 2003.
56. Dellman HD, Mc Clure RC. Sistema Nervioso Central. En: Sisson S, Grossman JB, Getty R (eds). *Anatomía De Los Animales Domésticos*. 5ª edición. Barcelona: Ed Salvat SA. 1992. Pp. 209-257



57. **Denson DD, Mazoit JX.** Physiology And Pharmacology Of Local Anesthetic. En: Sinatra RS (ed). *Acute Pain*. 1ª edición. Saint Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992. Pp. 124-139.
58. **Desborough JP.** The Stress Response To Trauma And Surgery. *Br J Anaesth* 85:109-117. 2000.
59. **Desrochers A, Cuvelliez S, Troncy E.** L'Anesthésie Epidurales Caudale Chez Le Bovins. *Le Point Veterinaire* 201 (30):451-456. 1999.
60. **Donawick WJ.** Fluidoterapia En Cirugía De Los Grandes Animales. En: Jennings PB (ed). *Texto De Cirugía De Los Grandes Animales*. Barcelona: Ed Salvat SA. 1989. Pp. 93-118.
61. **Donawick WJ.** Tratamiento De Los Grandes Animales En Shock. En: Jennings PB (ed). *Texto De Cirugía De Los Grandes Animales*. Barcelona: Ed Salvat SA. 1989. Pp. 147-162.
62. **Douglas MJ, Mc Marland GH, Janzon JA.** Influence Of Bupivacaine As An Adjuvant To Epidural Morphine For Analgesia After Cesarean Section. *Anesth Analg* 67 (12):1138-1141. 1988.
63. **Drenger B, Magora F.** Urodynamic Studies After Intrathecal Fentanyl And Buprenorphine In The Dog. *Anesth Analg* 69 (3):348-353. 1989.
64. **Duggan J, Bowler GMR, McClure JH.** Extradural Block With Bupivacaine: The Influence Of Dose, Volume, Concentration And Patient Characteristics. *Br J Anaesth* 61:324-331. 1998.
65. **Duke T, Komulainen A, Remedios AM, Cribb PH.** The Analgesic Effects Of Administering Fentanyl Or Medetomidine In The Lumbosacral Epidural Space Of Cats. *Vet Surg* 23:143-148. 1994.
66. **Duke T, Komulainen AM, Remedios AM.** The Cardiopulmonary Effects Of Placing Fentanyl Or Medetomidine In The Lumbosacral Epidural Space Of Isofluorane Anesthetized Cats. *Vet Surg* 23:149-155. 1994.
67. **Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG.** *Anatomía Veterinaria*. Buenos Aires: Ed Medica Paramericana. 1991.
68. **Eisenach J, Detweiler D.** Hemodynamic And Analgesic Actions Of Epidurally Administered Clonidine. *Anesthesiology* 78 (2):277-287. 1993.
69. **Eisenach JC, Castro MI, Dewon DM, Rose JC.** Epidural Clonidine Analgesia In Obstetrics: Sheep Studies. *Anesthesiology* 70 (1):51-56. 1989.
70. **Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC.** Epidural Clonidine Produces Antinociception But Not Hypotension In Sheep. *Anesthsiology* 66 (4):496-501. 1987.
71. **Eisenach JC, Grice SC.** Epidural Clonidine Does not Decrease Blood Preassure Or Spinal Cord Blood Flow In Awake Sheeps. *Anesthesiology* 68 (3):335-340. 1988.
72. **Ekström PM, Linn KA.** Epidural Oximorphone In Dogs. *Vet Surg* 21:503.1992 (abst).
73. **England GC, Clarke KW.** A Comparision Of Sedative Effects Of Three Alpha2 Adrenoceptor Agonists (Romifidine, Detomidine, Xylazine) In The Horses. *J Vet Pharmacol Ther* 15 (2):194-201. 1992.

74. **England GC, Watts N.** Effect Of Romifidine And Romifidine-Butorphanol For Sedation In Dogs. *J Small Anim Pract* 38 (12):561-564. 1997.
75. **Farquharson J.** Paravertebral Lumbar Anesthesia In The Bovine Species. *J Am Vet Med Assoc* 97:54-57. 1940.
76. **Fierheller EE, Caulkett NA, Bailey JV.** A Romifidine And Morphine Combination For Epidural Analgesia Of The Flank In Cattle. *Can Vet J* 45 (11):917-923. 2004.
77. **Fikes LW, Lin HC, Thurmon JC.** A Preliminary Comparision Of Lidocaine And Xylazine As Epidural Analgesics In Ponies. *Vet Surg* 18 (1):85-86. 1989.
78. **Frandsen M, Spurgeon D.** *Anatomía Y Fisiología De Los Animales Domésticos*. 5ª edición. Mexico: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1992.
79. **Freeman SL, Bowen IM.** Cardiovascular Effects Of Romifidine In Standing Horses. *Res Vet Sci* 72 (2):123-129. 2002.
80. **Freeman SL, England GC.** Effect Of Romifidine On Gastrointestinal Movility, Assessed By Transrectal Ultrasonography. *Equine Vet J* 33 (6):570- 576. 2001.
81. **Freeman SL, England GC.** Investigation Of Romifidine And Detomidine For Clinical Sedation Of Horses. *Vet Rec* 147 (18):507-511. 2000.
82. **Fregin FG.** El Sistema Cardiovascular De Los Grandes Animales Como Pacientes Quirúrgicos. En: Jennings PB (ed). *Texto De Cirugía De Los Grandes Animales*. Barcelona: Ed Salvat SA. 1989. Pp. 17-22.
83. **Ganong WF.** *Tratado De Fisiología Médica*. 9ª edición. Mexico: Editorial El Manual Moderno SA. 1984.
84. **García Fernández JR.** Alfa2 Agonistas. En: García Fernández JR, Gómez Segura IA, González Cantalapiedra A, Ynaraja Ramírez E. **Manual Práctico De Anestesia Del Perro Y Del Gato**. 1ª edición. Pfizer. Salud Animal. 2001. Pp. 29-39.
85. **García Fernández JR.** Control Del Dolor Perioperatorio. En: García Fernández JR, Gómez Segura IA, González Cantalapiedra A, Ynaraja Ramírez E. **Manual Práctico De Anestesia Del Perro Y Del Gato**. 1ª edición. Pfizer. Salud Animal. 2001. Pp. 105-120.
86. **García Sacristán A, Castejón Montijano F, De La Cruz Palomino LF, González Gallego J, Murillo López de Silanes MD, Salido Ruiz G.** *Fisiología Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1995.
87. **Gasthuys F, Parmentier D.** A Preliminary Study On The Effects Of Atropine Sulphate On Bradycardia And Heart Blocks During Romifidine Sedation In The Horse. *Vet Res Commun* 14 (6):489-502. 1990.
88. **Gellai M.** Modulation Of Vasopressin Antidiuretic Action By Renal Alpha2 Adrenoceptors. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte* 1:3-8. 1990.
89. **George LW.** Pain Control In Food Animals. En: Steffey EP (ed). *Recent Advances In Anesthetic Management Of Large Domestic Animals*. Publisher: Internacional Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New York, USA. (19-oct-2003)

90. Gibbons WJ. *Clinical Diagnosis Of Diseases Of Large Animals*. 1ª edición. Philadelphia: Ed Lea And Febiger. 1966.
91. Gines F, Cantalapiedra A. Anestesia En Pequeños Animales. *Memoria De Las Jornadas Científicas De Anestesia Veterinaria*. Servicio De Publicaciones De La Universidad De Murcia. 1997.
92. Gomez De Segura I, De Rosi R, Santos M. Epidural Inyection Of Ketamine For Perineal Analgesia in the horse. *Vet Surg* 27:384-391. 1998.
93. Gomez De Segura IA, Tendillo FJ, Marisco F. Alpha2 Agonists For Regional Anaesthesia In The Cow. *J Vet Anaesth* 20:32-33. 1993 (abst).
94. González A, Cruz JI. Fármacos Agonistas Alfa2 Adrenérgicos En Pequeños Animales. *Pequeños Animales* 64:17-25. 2006.
95. Gonzalo Orden JM, Orden MA. Anestesia Loco-Regional. En: Gonzalo JM, Ávila I, San Román F, Orden A, Sánchez-Valverde MA, Bonafonte I, Pereira JL, García F (eds). *Cirugía Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1994. Pp. 483-492.
96. Goodrich LR, Nixon AJ, Fubini SL, Ducharme NG. Epidural Morphine And Detomidine Decreases Postoperative Hindlimb Lameness In Horses After Bilateral Stifle Arthroscopy. *Vet Surg* 31 (3):232-239. 2002.
97. Green EM, Cooper RC. Continous Caudal Epidural Anesthesia In The Horse. *J Am Vet Med Assoc* 184 (8):971-974. 1984
98. Grimm KA. SNA. Agonistas y Antagonistas Adrenérgicos. En: Botana LM, Fabiana M, Martín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2002. Pp. 116-128.
99. Grubb BD. Peripheral And Central Mechanisms Of Pain. *Brit Med Anaesth* 81 (1):8-11. 1998.
100. Gubb TL, Riebold TW, Crisman RO. Comparision Of Lidocaine, Xylazine And Xylazine-Lidocaine For Caudal Epidural Analgesia In Cattle. *Vet Anaesth Analg* 29:64-68. 2002.
101. Grubb TL, Riebold TW, Huber MJ. Comparision Of Lidocaine, Xylazine And Xylazine-Lidocaine For Caudal Epidural Analgesia In Horse. *J Am Vet Med Assoc* 201 (8):1187-1190. 1992.
102. Grubb TL, Riebold TW, Huber MJ. Evaluation Of Lidocaine, Xylazine And A Combination OF Lidocaine And Xylazine For Epidural Analgesia In Llamas. *J Am Vet Med Assoc* 203 (10):141-147. 1993.
103. Guyton AC, Hall JE. *Tratado De Fisiología Médica*. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2001.
104. Hall LW, Clarke KW. *Veterinary Anaesthesia*. 9ª edición. London: Ed Baillière Tindall. 1993.
105. Hamm D, Trochi P, Jochle W. Sedative And Analgesic Effects Of Detomidine And Romifidine In Horses. *Vet Rec* 136 (13):324-327. 1995.
106. Hansen B. Analgesics In Cardiac, Surgical And Intensive Care Patients. En: Kirk RW, Bonagura JD (eds). *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. 11º edición. Philadelphia: Ed WB Saunders, Co. 1992. Pp. 82-88.

107. Hartsfield SM, Thurmon JC. Sodium Bicarbonate And Bicarbonate Precursors For Treatment Of Metabolic Acidosis. *J Am Vet Med Assoc* 179:914. 1981.
108. Hendrickson DA, Kruse Eliot KT. A Comparision Of Epidural Saline, Morphine And Bupivacaine For Pain Relief After Abdominal Surgery In Goats. *Vet Surg* 25:83-87. 1996.
109. Hendrickson DA, Wilson DG. Laparoscopic Cryorchid Castration In Standing Horses. *Vet Surg* 26:335-339. 1997.
110. Herperger LJ. Postoperative Urinary Retention In A Dog Following Morphine With Bupivacaine Epidural Analgesia. *Can Vet J* 39:650-652. 1998.
111. Hoffman VL, Baker AK. Epidural Ketamine Potentiates Epidural Morphine But Not Fentanyl In Acute Nociception In Rats. *Eur J Pain* 7 (2):121-130. 2003.
112. Inagaki Y, Mashimo T, Yoshima I. Segmental Analgesic Effect And Reduction Of Halotane MAC From Epidural Fentanyl In Humans. *Anesth Analg* 74:856-864. 1992.
113. Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural Ketamine For Control Of Postoperative Pain. *Anesth Analg* 64 (12):1161-1162. 1985.
114. Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y Antagonistas Opioides. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. 8ª edición. Mexico: Ed Médica Panamericana. 1991. Pp. 479-513.
115. Johnson RA, Lopez MJ, Hendrickson DA. Cephalad Distribution Of Three Differing Volumes Of New Methylene Blue Injected Into The Epidural Space In Adult Goats. *Vet Surg* 25:448-451. 1996.
116. Jones CL. Diagnóstico De Cardiopatías. En: Tilley LP, Owens J (eds). *Manual De Cardiología De Los Pequeños Animales*. Barcelona: Ed Salvat SA. 1987. Pp. 51-88.
117. Keegan DR, Greene SA, Weil AB. Cardiovascular Effects Of Epidurally Administered Morphine And A Xylazine-Morphine Combination In Isoflurane Anesthetized Dogs. *Am J Vet Res* 56 (4):496-500. 1995.
118. Ko JCH, Thurmon JG, Benson JG. Evaluation Of Analgesia Induced By Epidural Injection Of Detomidine Or Xylazine In Swine. *J Vet Anaesth* 19:56-60. 1992.
119. Koichev K, Golemanov D, Houbenov H, et al. Experimental Study On The Effect Of Domosedan In Sheep And Cattle. *J Assoc Vet Anest* 15:114-126. 1988.
120. Kyles AE, Waterman AE, Livingston A. The Spinal Antinociceptive Activity Of The Alpha2 Adrenoceptor Agonist Xylazine In Sheep. *Br J Pharmacol* 108:907-913. 1993.
121. Kyles KWJ, Mc Garum BC, Fintl C. Electromyography Under Caudal Epidural Anaesthesia As An Aid To The Diagnosis Of Equine Motor Neuron Disease. *Vet Rec* 148:536-538. 2001.

122. **Lamenessy A, Magnin C.** Clinical Advantages Of Fentanyl Given Epidurally For Postoperative Analgesia. *Anesthesiology* 61:466-469. 1984.
123. **Lammintausta R.** The Alpha2 Adrenergic Drugs In Veterinary Anaesthesia. *Proc IV Int Cong Vet Anaesth.* 1991.
124. **Langerman L, Bansinath M, Grant GJ.** The Partition Coefficient As A Predictor Of Local Anesthetic Potency For Spinal Anesthesia: Evaluation Of Five Local Anesthetics In A Mouse Model. *Anesth Analg* 79: 490-494. 1994.
125. **Laredo FG, Belda ME.** Anestesia Y Manejo Del Dolor Perioperatorio. *Consulta Difusión Veterinaria* 70 (8):430-437. 2000.
126. **Leblanc PH, Caron JP, Patterson JS, Brown M.** Epidural Injection Of Xylazine For Perineal Analgesia In Horses. *J Am Vet Med Assoc* 193 (11):1405-1408. 1988.
127. **Lee HI, Yamagishi N, Oboshi K, Yamada H.** Antagonistic Effects Of Intravenous Or Epidural Atipamezole On Xylazine Induced Dorsolumbar Epidural Analgesia In Cattle. *Vet J* 166 (2):194-197. 2003.
128. **Lee I, Soehartono Rh, Yamagishi N.** Distribution Of New Methylene Blue Injected Into The Dorsolumbar Epidural Space In Cows. *Vet Anaesth Analg* 28:140-145. 2001.
129. **Lee I, Yamagishi N, Oboshi K, Ayukawa Y, Sasaki N, Yamada H.** Distribution Of New Methylene Blue Injected Into The Caudal Epidural Space In Cattle. *Vet J* 169:257-261. 2005.
130. **Lee I, Yamagishi N, Yamada H.** Lumbar Epidural Pressure In Cattle. *Vet Rec* 149:525-526. 2001.
131. **Lee-Son S, Wang GK, Concus A, Crill E, Strichartz G.** Stereoselective Inhibition Of Neuronal Sodium Channels By Local Anesthetics. *Anesthesiology* 77:324-335. 1992.
132. **Leon-Casasola OA, Lema MJ.** Postoperative Epidural Opioid Analgesia: What Are The Choices? *Anesth Analg* 83:867-873. 1996.
133. **Lewis CA, Constable PD, Huhn JC, Marin DE.** Sedation With Xylazine And Lumbosacral Epidural Administration Of Lidocaine And Xylazine For Umbilical Surgery In Calves. *J Am Vet Med Assoc* 214 (1):89-95. 1999.
134. **Lewis MP, Thomas P.** The "Woosh" Test: A Clinical Test To Confirm Correct Needle Placement In Caudal Epidural Injections. *Anesthesia* 47:57. 1992.
135. **Limbird LE.** Receptors Linked To Inhibition Of Adenylate Cyclase: Additional Signaling Mechanisms. *FASEB J* 2:2686-2695. 1988.
136. **Lin H, Trachl E, Degraives F.** Evaluation Of Analgesia Induced By Epidural Administration Of Medetomidine To Cow. *Am J Vet Res* 59 (2):162-167. 1998.
137. **Lise S, Angel JM, Owes BD, Carpenter RL.** Effects Of Epidural Bupivacaine After thoracotomy. *Reg Anesth* 20 (4):303-310. 1995.
138. **Lopez MJ, Johnson R, Hendrickson D.** Cranial Migration Of Differing Doses Of New Methylene Blue Injected Into The Epidural Space After Death Of Calves And Juvenile Pigs. *Am J Vet Res* 58 (7):786-790. 1997.

139. Lord J, Waterfield A, Hughes J, Kosterlitz H. Endogenous Opioid Peptides: Multiple Agonists And Receptors. *Nature* 267:495-499. 1977.
140. Mackerson JA. Mechanisms Of Pain. *Am J Vet Med* 101 (1a):65-85. 1996.
141. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The Effects Of Morphine And Nalorphine Like Drugs In The Nondependent And Morphine Dependent Chronic Spinal Dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197:517-532. 1976.
142. Martin WR. Opioid Antagonists. *Pharmacol Rev* 19:463-521. 1967.
143. Massone F, Luna SPL, Castro GB, Meneghello JL. Sedation With Romifidine Or Xylazine In Cattle, Is It The same? *J Vet Anaesth* 20:55. 1993.
144. Masuo K, Yasui A, Nishida Y. The Usefulness Of Postoperative Continuous Epidural Morphine In Abdominal Surgery. *Surgery Today* 23 (2):95-99. 1993.
145. Maze MB, Tranquilli W. Alpha2 Adrenoceptor Agonist: Defining The Role In Clinical Anesthesia. *Anesthesiology* 74:581-605. 1991.
146. Mazoit JX, Dubousset AM. Pharmacology And Pharmacokinetics. En: Saint Maurice L (ed). *Regional Anaesthesia In Children*. Florida: CRS Press. Boca Ratón. 1994. Pp. 30-59.
147. McKelvey D, Hollingsheld KW. *Manual De Anestesia Y Analgesia Veterinaria*. 3ª edición. Barcelona: Ed Multimédica, Ediciones Veterinarias. 2003.
148. McMuphy RM. Postoperative Epidural Analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 124:703-716. 1993.
149. McEvoy TG, Thompson H, Dolman DF. Effects Of Epidural Injections And Transvaginal Aspiration Of Ovarian Follicles In Heifers Used Repeatedly For Ultrasound-Guided Retrieval Of Ova And Embryo Production. *Vet Rec* 151:653-658. 2002.
150. McFadzean I. The Ionic Mechanims Underlying Opioid Actions. *Neuropeptides* 11:173-180. 1988.
151. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural Clonidine Analgesia After Cesarean Section. *Anesthesiology* 73 (5):848-852. 1990.
152. Milton H. *Anatomía Y Embriología De Los Vertebrados*. 1ª edición. Buenos Aires: Ed Limuser. 1982.
153. Muge DK, Chambers A, Livingston A, Watterman AE. Analgesic Effects Of Medetomidine In Sheep. *Vet Rec* 135:43-44. 1994.
154. Muir WW, Gadawski JE. Cardiovascular Effects Of High Doses Of Romifidine In Propofol Anesthetized Cats. *Am J Vet Res* 63 (9): 1241-1246. 2002.
155. Muir WW, Hubbell JAE, Skarda RT, Bednarski RM. *Manual De Anestesia Veterinaria*. 2ª edición. Madrid: Ed Mosby. 1997.
156. Muir WW, Wagner AE, Hinchcliff KW. Cardiorrespiratory And MAC-Reducing Effects Of Alpha2 Adrenoreceptor Agonist In Horses. En: Short CE, Poznak AV (eds). *Animal Pain*. New York: Ed Churchill-Livinstone. 1992. Pp. 343-351.

157. Muir WW, Woolf CJ. Mechanisms Of Pain And Their Therapeutic Implications. *J Am Vet Med Assoc* 219:1346-1356. 2001.
158. Negre I, Gueneron JP, Jamali SJ, Manin S. Preoperative Analgesia With Epidural Morphine. *Anesth Analg* 79 (2):298-302. 1994.
159. Nolan A. SNC. Opioides. En: Botana LM, Fabiana M, Martín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2002. Pp. 169-183.
160. Nuñez E, Steffey EP, Ocampo L, Rodríguez A, García AA. Effects Of Alpha2 Adrenergic Receptor Agonists On Urine Production In Horses Deprived Of Food And Water. *Am J Vet Res* 65 (10):1342-6. 2004.
161. Ohlson L, Rydberg T, Eden T. Cancer Pain Relief By Continuous Administration Of Epidural Morphine In A Hospital Setting And At Home. *Pain* 8 (3):349-353. 1992.
162. Olivero Y, Muñoz JH, Sánchez J, González P. Uso De La Clonidina En Anestesiología. *Rev Med Hosp Gen Mex* 63 (4):261-266. 2000.
163. Osmote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I. Interactions Between Opiate Subtype And Alpha2 Adrenergic Agonist In Suppression Of Noxiously Evoked Activity Of WDR Neurons In The Spinal Dorsal Horn. *Anesthesiology* 74:737-743. 1991.
164. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E. Antinociceptive Interaction Between Opioids And Medetomidine: Systemic Additivity And Spinal Synergy. *Anesthesiology* 73 (6):1227-1235. 1990.
165. Ossipov MH, Suarez LJ, Spalding TC. Antinociceptive Interaction Between Alpha2 Adrenergic And Opiate Agonists At The Spinal Level In Rats. *Anesth Analg* 68:194-200. 1989.
166. Pablo LS. Epidural Morphine In Goats After Hindlimb Orthopedic Surgery. *Vet Surg* 22 (4):307-310. 1993.
167. Paddleford RR, Harvey RC. Alpha2 Agonists And Antagonists. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29: 737-745. 1999.
168. Park WY, Poon KC, Massengale MD. Direction Of Needle Bevel And Epidural Anesthetic Spread. *Anesthesiology* 57:327-328. 1982.
169. Park WY. Factors Influencing Distribution Of Local Anesthetics In The Epidural Space. *Reg Anesth* 13:49-57. 1988.
170. Pascoe PJ, Dyson DH. Analgesia After Lateral Thoracotomy In Dogs Epidural Morphine Vs Intercostal Bupivacaine. *Vet Surg* 22 (2):141-147. 1993.
171. Pascoe PJ. *Comunicación Personal*. ACVA. 2003.
172. Peshin PK, Singh J. Evaluation Of Sedative And Analgesic Properties Of Detomidine In Cattle. *Indian Vet J* 70:1038-1041. 1993.
173. Pfizer Salud Animal. *Informe Técnico*. Madrid. 2003.
174. Popilskis S, Kohn D, Sánchez JA, Gorman P. Epidural Vs Intramuscular Oxymorphone Analgesia After Thoracotomy In Dogs. *Vet Surg* 20 (6):462-467. 1991.
175. Powell JD, Denhart JW, Lloyd WL. Effectiveness Of Tolazoline In Reversing Xylazine Induced Sedation In Calves. *J Am Vet Med Assoc* 212 (1):90-92. 1998.

176. Prado ME, Streeter RN, Mandsager E, Shawley RV. Pharmacology effects Of Epidural Versus Intramuscular Administration Of Detomidine In Cattle. *Am J Vet Res* 60 (10):1242-1247. 1999.
177. Pyppendop BH, Verstegen JP. Cardiovascular Effects Of Romifidine In Dogs. *Am J Vet Res* 62 (4):490-495. 2001.
178. Rahman W, Dickenson AH. Development Of Spinal Opioid Systems. *Reg Anesth Pain Med* 24 (5):383-385. 1999.
179. Rawal N, Mollefors K, Axelsson K. An Experimental Study Of Urodynamic Effects Of Epidural Morphine And Of Naloxone Reversal. *Anesth Analg* 62 (7):641-647. 1983.
180. Rawal N, Sjostrand UH, Dahlstrom B. Epidural Morphine For Postoperative Pain Relief: A Comparative Study With Intramuscular Narcotic And Intercostal Nerve Block. *Anesth Analg* 61 (2):93-98. 1982.
181. Rebhun WC, Guard C, Richards CM. *Enfermedades Del Ganado Vacuno Lechero*. Zaragoza: Ed Acribia S.A. 1995.
182. Rehage J, Kehler , Sholz H. Experiences With The Use Of Xylazine For Sacral Epidural Anesthesia In Cattle. *Dtsh Tierarztl Wochenschr* 101 (1):14-16. 1994.
183. Reisine T. Opiate Receptors. *Neuropharmacology* 34 (5):463-472. 1995.
184. Riebold TW. Anesthesia Local y Regional. En: Riebold TW, Goble DO, Geiser DR (eds). *Anestesia De Los Grandes Animales*. Zaragoza: Ed Acribia S.A. 1986. Pp. 119-151.
185. Ritchie JM, Greene NM. Anestésicos Locales. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. 8ª edición. Mexico: Ed Médica Panamericana. 1991. Pp. 313-332.
186. Robinson EP, Moncada JR. Epidural Morphine Analgesia In Horses. *Vet Surg* 23:78. 1994 (abst).
187. Romer A. *Anatomía Comparada De Los Vertebrados*. 4ª edición. Buenos Aires: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1976.
188. Rosen MA, Hughes S. Epidural Morphine For The Relief Of Postoperative Pain After Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 62:666-672. 1983.
189. Rosenberger G. *Clinical Examination Of Cattle*. Berlin: Ed Verlag Paul Parey. 1979. Pp. 101-114.
190. Ruckebusch Y, Allal C. Depression Of Reticulo-ruminal Motor Functions Through The Stimulation Of Alpha2 Adrenoceptors. *J. Vet Pharmacol Ther* 10:1-10. 1987.
191. Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal And Systemic Action Of The Alpha2 Receptor Agonist Dexmedetomidine In Dogs. *Anesthesiology* 80:1057-1072. 1994.
192. Sanchez A, Niedbala B, Feria M. Modulation Of Neuropathic Pain In Rats By Intrathecally Injected Serotonergic Agonists. *Neuroport* 6 (18):2585-2588. 1995.
193. Sánchez J, Orden A. Sedación, Preanestesia Y Relajación Muscular. En: Gonzalo JM, Ávila I, San Román F, Orden A, Sánchez-Valverde MA,



- Bonafonte I, Pereira JL, García F (eds). *Cirugía Veterinaria*. 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 1994. Pp. 457-482.
194. Sandoval J. *Tratado De Anatomía Veterinaria*. 3ª edición. León: Ed Sarles Valdelafuente. 1998.
  195. Sarazan RD, Starke WA. Cardiovascular Effects Of Detomidine, A New Alpha2 Adrenoceptor Agonist, In The Conscious Pony. *J Vet Pharmacol Ther* 12:378-388. 1989.
  196. Schelling C, Klein L. Comparision Of Carbonated Lidocaine Ans Lidocaine Hidrochloride For Caudal Epidural Anesthesia In Horses. *Am J Vet Res* 46 (6):1375-1377. 1985.
  197. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, et al. The Effects Of Stereoisomers Of The Alpha2 Adrenergic Agonist Medetomidine On Systemic And Coronary Haemodynamics In Conscious Dogs. *Anesthesiology* 75:499-511. 1991.
  198. Scholz J, Wolf CJ. Can We Conquer Pain? *Nature* 5:1062-1067. 2002.
  199. Schröder L, Krahmer R. *Anatomía De Los Animales Domésticos*. Zaragoza: Ed Acribia S.A. 1978.
  200. Schwarse E. *Compendio de Anatomía Veterinaria*. Zaragoza: Ed Acribia SA. Ed Acribia. 1979.
  201. Scott PR, Gessert ME. Evaluation Of Caudal Epidural Lignocaine Injection During Dystocia Correction In Ewes. *Vet Rec* 138:19-20. 1996.
  202. Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, Mendes GM, Figueirido JP, Lins BT. Sedative, Analgesic And Cardiorespiratory Effects Of Romifidine In Cats. *Vet Anaesth Analg* 31 (3):195-206. 2004.
  203. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. *Clinical Application Of Blood Gases*. 5ª edición. Chicago: Ed Mosby-Year Book, Inc. 1994.
  204. Short CE. *Alpha2 Agents In Animals. Sedation, Analgesia And Anaesthesia*. Sta Barbara (California): Veterinary Practice Publishing Company. 1992.
  205. Short CE. *Principles And Practice Of Veterinary Anesthesia*. Baltimore: Ed Williams and Wilkins. 1987.
  206. Simonds WF. The Molecular Basis Of Opioid Receptor Function. *Endocr Rev* 9:200-212. 1988.
  207. Sinclair MD, McDonell WN, O'Grady M, Pettifer G. The Cardiopulmonary Effect Of Romifidine In Dogs With Or Without Prior Or Concurrent Administration Of Glycopyrrolate. *Vet Anaesth Analg* 29:1-13. 2002.
  208. Sinclair MD. A Review Of The Physiological Effects Of Alpha2 Agonist Related To The Clinical Use Of Medetomidine In Small Animal Practice. *Can Vet J* 44 (11):885-897. 2003.
  209. Sisson S, Grossman JD. *Anatomía De Los Animales Domésticos*. 5ª edición. Barcelona: Ed Salvat SA. 1985.
  210. Sjogren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance Of Morphine Induced Hiperalgesia After Discontinuing Or Substituting Morphine With Other Opioids Agonists. *Pain* 59 (2):313-316. 1994.

211. Skarda RT, Jean G, Muir W. Influence Of Tolazoline On Caudal Epidural Administration Of Xylazine In Cattle. *Am J Vet Res* 51 (4):556-560. 1990.
212. Skarda RT, Muir W, Hubbell AE. Comparative Study Of Continuous Lumbar Segmental Epidural and Subarachnoid Analgesia In Holstein Cows. *Am J Vet Res* 50 (1):39-44. 1989.
213. Skarda RT, Muir W. Analgesic, Hemodynamic And Respiratory Effects Of Caudal Epidurally Administered Xylazine Hydrochloride solution in mares. *Am J Vet Res* 57(2):193-200. 1996.
214. Skarda RT, Muir W. Caudal Analgesia Induced By Epidural Or Subarachnoid Administration Of Detomidine Hydrochloride Solution In Mares. *Am J Vet Res* 55 (5):670-680. 1994.
215. Skarda RT, Muir W. Caudal Epidural Analgesia Induced By Xilazine Administration In Cows. *Am J Vet Res* 51 (8):1232-1236. 1990.
216. Skarda RT, Muir W. Comparison Of Antinociceptive, Cardiovascular And Respiratory Effects, Head Ptosis And Position Of Pelvic Limbs In Mares After Caudal Epidural Administration Of Xylazine And Detomidine Hydrochloride solution. *Am J Vet Res* 57(9):1338-45. 1996.
217. Skarda RT, Muir W. Effects Of Intravenously Administered Yohimbine On Antinociceptive, Cardiorespiratory And Postural Changes Induced By Epidural Administration Of Detomidine Hydrochloride Solution To Healthy Mares. *Am J Vet Res* 60 (10):1262-1270. 1999.
218. Skarda RT, Muir W. Hemodynamic And Respiratory Effects Of Segmental Subarachnoid Analgesia In Adult Holstein Cows. *Am J Vet Res* 43 (8):1343-1348. 1982.
219. Skarda RT, Muir W. Influence Of Atipamezole On Effects Of Midsacral Subarachnoidally Administered Detomidine In Mares. *Am J Vet Res* 59 (4):468-477. 1998.
220. Skarda RT, Muir W. Physiologic Responses After Caudal Epidural Administration Of Detomidine In Horses And Xilazine In Cattle. En: Short CE, Poznak AV (eds). *Animal Pain*. New York: Ed Churchill-Livinstone. 1992. Pp. 292-302.
221. Skarda RT. Local And Regional Anesthesia In Ruminants And Swine. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 12 (3):579-626. 1996.
222. Smith BD, Baudendistel LJ, Gibbons JJ. A Comparison Of Two Epidural Alpha2 Agonist, Guanfacine And Clonidine, In Regard To Duration Of Antinociception And Ventilatory And Hemodynamic Effects In Goats. *Anesth Analg* 74 (5):712-718. 1992.
223. Solomon RE, Gebhart GF. Synergistic Antinociceptive Interactions Among Drugs Administered To The Espinal Cord. *Anesth Analg* 78:1164-1172. 1994.
224. St Jean G, Skarda RT, Muir WW, Hoffis GF. Caudal Epidural Analgesia Induced By Xylazine Administration In Cows. *Am J Vet Res* 51:1232-1236. 1990.

225. Stanfa LC, Chapman V, Kerr N, Dickenson AH. Inhibitory Action Of Nociceptin On Spinal Dorsal Horn Neurones Of The Rat, In Vivo. *Br J Pharmacol* 118 (8):1875-1877. 1996.
226. Stenberg D. Physiological Role Of  $\alpha 2$  Aoreceptors In The Regulation Of Vigilance And Pain. *Acta Vet Scand* 85:21-28. 1989.
227. Strichartz GR, Berde CB. Anestésicos Locales. En: Miller RD (ed). *Anestesia*. 4ª edición. Barcelona: Ed Doyma. 1998. Pp.475-505.
228. Sysel AM, Pleasant SR, Jacobsen JD. Efficacy Of An Epidural Combination Of Morphine And Detomidine And Alleviating Experimentally Induced Hindlimb Lameness In Horses. *Vet Surg* 25:511-518. 1996.
229. Taylor PM, Bennett RC, Brearley JC, Luna SP, Johnson CB. Comparison Of Detomidine And Romifidine As Premedicants Before Ketamine And Halothane Anesthesia In Horses Undergoing Elective Surgery. *Am J Vet Res* 62 (3):359-363. 2001.
230. Tendillo FJ, Pera AM, Macias A, Santos M. Cardiopulmonary And Analgesic Effects Of Epidural Lidocaine, Alfentanile And Xylazine In Pigs Anesthetized With Isoflurane. *Vet Surg* 24:73-77. 1995.
231. Thompson JR, Kersting KW, Hsu WH. Antagonistic Effect Of Atipamezole On Xylazine Induced Sedation, Bradycardia, And Ruminal Atony In Calves. *Am J Vet Res*.52 (8):1265-1268. 1991.
232. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GT. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. 3ª edición. Baltimore: Ed Williams and Wilkins. 1996.
233. Tilley LP, Bonavia R, Burtnick N. *Manual De Consulta Rápida. Electrocardiografía: Práctica En Pequeños Animales*. Barcelona: Ed Multimédica, Ediciones Veterinarias. 2000.
234. Tiwari SK, Kumar A, Vainio O. Reversal Of Sedative And Clinicophysiological Effects Of Epidural Xilazine And Detomidine With Atipamezole And Yohimbine In Buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet Rec* 143:529-532. 1998.
235. Torske KE, Dyson DH. Epidural Analgesia And Anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30 (4):859-875. 2000.
236. Troncy E, Cuvellez SG, Blais D. Evaluation Of Analgesia And Cardiorespiratory Effects Of Epidurally Administered Butorphanol In Isoflurane Anesthetized Dogs. *Am J Vet Res* 57 (10):1478-1482. 1996.
237. Tucker GT, Mather L. Properties, Absorption And Disposition Of Local Anesthetics Agents. En: Cousins M (ed). *Neural Blockade In Clinical Anesthesia And Management Of Pain*. Philadelphia: Ed Lippincot-Raven. 1998. Pp. 195-211.
238. Turner S, McIlwraith C. *Techniques In Large Animal Surgery*. Philadelphia: Ed Lea and Febiger. 1989.
239. Uhrig S, Papich M, Kukanich B, Mama K, Wagner A, Chapman P, Heyller P. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Morphine In Llamas. *Am J Vet Res* 68 (1):25-34. 2007.

240. **Vainio O, Palmu L.** Cardiovascular And Respiratory Effects Of Medetomidine In Dogs And Influence Of Anticholinergics. *Acta Vet Scand* 30:401-408. 1989.
241. **Valverde A, Dyson DH, Cockshutt JR, Mc Donell WN.** Comparision Of The Hemodynamic Effects Of Halotane Combined With Epidurally Administered Morphine For Anesthesia In Ventilated Dogs. *Am J Vet Res* 52 (3):505-509. 1991.
242. **Valverde A, Dyson DH, McDonell WN.** Use Of Epidural Morphine InThe Dog For Pain Relief. *Vet Comp Orth Traumatol* 2:55-58. 1989.
243. **Valverde A, Dyson DH.** Epidural Morphine Reduces Halotane MAC In Dog. *Can J Anaesth* 36:629-632. 1989.
244. **Valverde A, Little CB, Dyson DH.** Use Of Epidural Morphine To Relieve Pain In A Horse. *Can Vet J* 31:211-212. 1990.
245. **Versal N, Cribb PH.** Postoperative Analgesic And Cardiopulmonary Effects In Dogs Of Oximorphone Administered Epidurally And Intramusculary and Medetomidine Administered Epidurally: A Comparative Clinical Study. *Vet Surg* 25:361-369. 1996.
246. **Villarejo M, Murillo JR, Alvarado H.** Farmacología De Los Agonistas Y Antagonistas De Los Receptores Opioides. *Educación e Investigación Clínica* 1:106-137. 2000.
247. **Virbac Salud Animal.** *Informe Técnico.* Barcelona. 2004.
248. **Virtamen R.** Pharmacology Of Detomidine And Other Alpha2 Adrenoceptor Agonist In The Brain. *Acta Vet Scand* 82:35-46. 1986.
249. **Wagner AE, Muir W, Hinchcliff KW.** Cardiovascular Effects Of Xylazine And Detomidine In Horses. *Am J Vet Res* 52 (5):651-657. 1991.
250. **Wittern C, Hendrickson D, Trumble T.** Complications Associated With Administration Of Detomidine Into The Caudal Epidural Space In A Horse. *J Am Vet Med Assoc* 213 (4):516-518. 1998.
251. **Woolf CJ, Slater MW.** Neuronal Plasticity: Increasing The Gain In Pain. *Science* 288:1765-1769. 2000.
252. **Yaksh TL.** Pharmacology Of Spinal Adrenergic Systems Which Modulate Spinal Nociceptive Processing. *Pharm Biochem Behav* 22:845-858. 1985.
253. **Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H.** Cardiovascular Effects Of Medetomidine, Detomidine And Xylazine In Horses. *J Vet Med Sci* 62 (10):1025-1032. 2000.
254. **Ynaraja Ramírez E.** Monitorización En Animales De Compañía. En: García Fernández JR, Gómez Segura IA, González Cantalapiedra A, Ynaraja Ramírez E. *Manual Práctico De Anestesia Del Perro Y Del Gato.* 1ª edición. Pfizer. Salud Animal. 2001. Pp. 121-136.
255. **Zaugg HL, Nussbaum M.** Epidural Injection Of Xylazine: A New Option For Surgical Analgesia Of Bovine Abdomen And Udder. *Vet Med*:1043-1046.1990.
256. **Zuccolilli G.** Bases Fisiológicas De La Neurotransmisión. En: Botana LM, Fabiana M, Martí-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria.* 1ª edición. Madrid: Ed Interamericana. McGraw-Hill. 2002. Pp. 89-107.

